

Untersuchungen zum Glukuronsäurestoffwechsel bei jungen Ratten

**Über die Beeinflussung der Serum-Glukuronsäure
durch die Hormone Adrenalin und Ultracorten H**

von

Hans-Hermann Schmitz

aus

Mülheim/Ruhr

40708370



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0059

Aus der Kinderklinik
der Universität Heidelberg
Damaliger Direktor: Professor Dr. med. P. Bamberger

Untersuchungen zum Glukuronsäurestoffwechsel bei jungen Ratten

**Über die Beeinflussung der Serum-Glukuronsäure
durch die Hormone Adrenalin und Ultracorten H**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hans-Hermann Schmitz

aus

Mülheim/Ruhr

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Untersuchungen
zum Glukuronsäurestoffwechsel
bei jungen Ratten

Über die Beeinflussung des Glukuronsäurestoffwechsels
durch die Hormone Adrenalin und Glukokortikoiden



Dekan : Professor Dr. G. Koch

Referent : Professor Dr. K. Schreier

Korreferent : Professor Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 6. 1972

Theoretischer Teil :

I. Einleitung	S. 1
II. Entgiftungsreaktionen im menschlichen und tierischen Organismus	S. 1
a. Geschichtliches	
b. Definition	
c. Stoffgruppen, die chemischen Umsetzungen unterliegen	
d. Formen der Entgiftung	
III. Die Glukuronsäurekopplung	S. 10
IV. Die Beeinflussung der Glukuronidierung	S. 12
1. Die über die Substrate mit der Glukuronidierung verbundenen Stoff- wechselwege:	
a. Glykogenolyse b. Glukoneogenese	
c. Fructosestoffwechsel	
d. Galaktosestoffwechsel	
e. Mukopolysaccharidstoffwechsel	
f. Glukuronsäureabbau	
2. Die an der Glukuronidierung beteiligten Fermente	S. 18
a. Glukokinase b. Phosphoglukomutase	
c. UDP-Glukose-Pyrophosphorylase	
d. UDP-Glukosedehydrogenase	
e. Glukuronyltransferase	
3. Die hochenergetischen Verbindungen ATP und NADH	S. 21
4. Die Beeinflussung der Glukuronidierung durch Pharmaka	S. 21
5. Störungen der Glukuronidierung	S. 24

V. Adrenalin S. 25

1. Anatomie
2. Biochemie
3. Physiologie

VI. Glukocorticoide S. 36

1. Anatomie
2. Biochemie
3. Physiologie

Experimenteller Teil:

I. Versuchsmethoden S. 45

II. Technik der Bestimmung S. 46

1. Eiweißgebundene Serum-Glukuronsäure
2. Freie Glukuronsäure
3. Glukosebestimmung

III. Ergebnisse S. 49

IV. Methodenkritik S. 62

V. Diskussion S. 63

VI. Zusammenfassung S. 65

VII. Literaturverzeichnis und Lebenslauf S. 66

I. Einleitung

Bei ikterischen Erkrankungen hat sich die Bestimmung der Glukuronsäure als wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel erwiesen. Die Abweichung des Glukuronsäurespiegels von der Norm im enteiweißten und nicht enteiweißten Serum, sowie vor allem das quantitative Verhältnis beider Fraktionen erlauben wichtige pathogenetische Schlüsse.

Diese Erkenntnisse auf diagnostischem Gebiet sind ein Produkt langwieriger Erforschung des Glukuronsäurestoffwechsels.

Obwohl noch nicht alle Einzelheiten des Auf- und Abbaumechanismus geklärt sind, weiß man mit Sicherheit, daß Glukuronsäure nebst anderen Mechanismen entscheidend in die Entgiftungsreaktionen des Organismus eingreift.

Die sogenannte Entgiftung galt bisher als Teilgebiet der Toxikologie, heute wissen wir, daß auch zahlreiche interne Erkrankungen hinsichtlich ihrer Entstehung und ihres Verlaufes zum großen Teil von der Entgiftungsreaktion des Organismus abhängig sind.

Lebererkrankungen, Schwangerschaftsgestosen, Enteropathien und allergische Erkrankungen mögen hierfür als Beispiel dienen.

II. Entgiftungsreaktionen im menschlichen und tierischen Organismus

a. Geschichtliches

Keller beschrieb im Jahre 1842 die erste biochemische Reaktion, die später erstmals auch als Entgiftungsmechanismus bezeichnet wurde. Es handelte sich um die Hippursäurebildung des Säugetierorganismus unter der Einwirkung der Benzoesäure. (KELLER, W.)

Die Mehrzahl der heute bekannten, sogenannten Entgiftungsmechanismen wurde erst in den Jahren zwischen 1875 und 1895 in Verbindung mit der sich entwickelnden Organischen Chemie entdeckt:

Baumann wies 1876 die gepaarten Schwefelsäuren im Urin als Verbindungen von Phenol, Katechol und Indigo nach. (BAUMANN, E.)

Im Jahre 1875 beschrieben Mehring und Musculus im menschlichen Harn nach Gabe von Chloralhydrat, eine saure, Kupferoxyd reduzierende, zuckerartige Substanz. (MEHRING, E. v., MUSCULUS)

Jaffe untersuchte zu ungefähr gleicher Zeit (JAFFE, M.) den Stoffwechsel von Nitrotoluol und beschrieb Endprodukte, die wahrscheinlich mit der 1879 von Schmiedeberg und Meyer isolierten Glukuronsäure identisch waren. (SCHMIEDEBERG, O., H. MEYER)

Die letztgenannten Forscher konnten beim Hund nach Verfütterung von Kampfer im Urin Kampferglukuronsäure nachweisen.

Im Jahre 1879 wurde von Baumann und Preusse (BAUMANN, E., C. PREUSSE) und unabhängig davon von Jaffe die Meraptursäuresynthese beschrieben.

Im selben Jahr wurde von Jaffe und Cohn (JAFFE, M., R. COHN) die Acetylierung und die Ornithinsäurebildung nachgewiesen.

Untersuchungen von His führten im Jahre 1887 zur Entdeckung der Methylierung (HIS, W.), 1894 beschrieb Lang die Entgiftung über den Thiocyanidmechanismus (LANG, S.) und erst seit 1914 ist durch Untersuchungen von Thierfelder und Sherwin die Glutaminkonjugation bekannt. (THIERFELDER, H., C.P. SHERWIN)

b. Definition der Entgiftung

Unter Entgiftung im weiteren Sinne ist der Abbau oder Umbau von exogen zugeführten oder endogen entstehenden Metaboliten zu verstehen, der den Organismus in die Lage versetzt, biologisch weitgehend unwirksame und ausscheidungsfähige Verbindungen zu bilden.

Dieser Stoffwechselvorgang wird auch als Biotransformation bezeichnet.

Die Entdeckung der Glukuronsäure als dominierende Entgiftungssubstanz im Säugetierorganismus, sowie die Erkenntnis, daß eine Anzahl von Erkrankungen auf einer Glukuronidierungsinsuffizienz beruhen, gibt Anstoß zu der Überlegung, wie man auf den Glukuronidierungsprozess Einfluß nehmen könnte.

Der Kohlenhydratstoffwechsel steht mit denjenigen biochemischen Reaktionen, die zu der Kopplung an Glukuronsäure führen, in enger Beziehung.

Einige in der Nebenniere gebildeten Hormone, wie z.B. Adrenalin und die Glukocorticoide, haben Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Es liegt nahe, zu untersuchen, ob eine Beeinflussung des Glukuronsäurestoffwechsels durch die genannten Hormone erreichbar ist.

c. Stoffgruppen, die chemischen Umsetzungen unterliegen

Die Zahl der chemischen Stoffgruppen, die im Organismus Umsetzungen unterliegen, ist sehr groß. Außer den physiologischen Stoffen seien auch solche Stoffgruppen erwähnt, die entweder in der Industrie Verwendung finden, oder als endogene oder exogene Toxine bei der Auslösung und Unterhaltung von Krankheiten eine Rolle spielen.

B i l i r u b i n :

Der Inaktivierung von Bilirubin, einer Abbaustufe des Hämoglobin, kommt im Organismus eine große Bedeutung zu.

Ungefähr ein Prozent des zirkulierenden Blutfarbstoffes werden täglich abgebaut, wobei aus einem Gramm Hämoglobin 35 mg Bilirubin entstehen, die in einer relativ festen Bindung am zirkulierenden Albumin auf vielfältigen Wegen zur Leber gelangen.

Dort kommt es dann zur Kopplung des Bilirubin an Glukuronsäure. Das die direkte Diazo-Reaktion gebende Glukuronsäure - Bilirubin -

Konjugat ist im Gegensatz zu dem unkonjugierten Bilirubin wasserlöslich und in der Lage, im wässrigen Milieu ausgeschieden zu werden.

Beide Arten des Bilirubin haften während des Transportes in der Blutbahn an Albumin, Bilirubin-Glukuronid lockerer als das unkonjugierte Bilirubin. Steigt der Gehalt des an Albumine gebundenen Bilirubins im Plasma an, dann geht ein Teil an die α -Globuline, sowie die Elastinbestandteile der Haut und der Skleren über. Dieser Prozess ist mit Absinken des Bilirubinspiegels im Plasma rückläufig.

Die Entgiftung des Bilirubins im Organismus des Feten, Frühgeborenen und auch Neugeborenen ist besonders problematisch. Das durch den Hämoglobinsatz während der fetalen Entwicklung in großen Mengen gebildete indirekt reagierende Bilirubin würde, wenn es in die Zelle gelangte, toxisch wirken und den Organismus gefährden. Das Bilirubin passiert jedoch durch aktiven Transport die Placentaschranke, wird in der Mutter konjugiert und durch die mütterliche Galle ausgeschieden. Dieser Transportmechanismus hört bei der Frühgeburt plötzlich auf, ohne daß der Mechanismus der eigenen Bilirubinausscheidung bereits funktioniert. Unkonjugiertes Bilirubin häuft sich im Organismus des Frühgeborenen an.

Selbst bei 50-75 % der reifen Neugeborenen tritt ein Ikterus auf, weil die Bilirubin - Glukuronsäure - Konjugierung noch nicht voll funktionstüchtig ist.

Die Zellen des Zentralnervensystems, insbesondere des Corpus striatum Thalamus, Hippocampus sowie des Myocards sind der Giftwirkung des Bilirubins ausgesetzt.

Letztere besteht hauptsächlich in einer Schädigung der Atmungskette und der damit verbundenen Phosphorylierung.

Es entwickelt sich das Bild des Kernikterus.

Endogene und exogene Toxine

Die Inanspruchnahme der Entgiftungsmechanismen ist z.B. durch die zunehmende Exposition gegenüber toxischen Stoffen am Arbeitsplatz

(HEYDE , W. u. H. WIELAND , ROTH , B. u. E. KLIMKOVA-DEUTSCHOVA)
 oder durch die starke Zunahme unter anderem des Tabakverbrauches mit
 einem durchschnittlichen Anteil von 9.5 % aromatischer Kohlenwasser-
 stoffe vom Gesamtkondensat (DRUCKREY , H. , SCHMÄHL , D. , BEUTHNER
 H. , MUTH , F.) erheblich groß . (WYNDER , E.L. , D. HOFFMANN ,
 KRACHT , J. , G. GRIMMER , E. HÜBNER)

Auch unter normalen Bedingungen entstehen im Organismus dauernd
 Toxine, wie z.B. Indol- und Phenolkörper im Darm. (BAUMGÄRTL ; F.)

Unter krankhaften Bedingungen, wie z.B. bei Infektionen
 (MAROGG , I. , T. WEGMANN) oder nach Tumorbestrahlung (PRICE , I.M.
 E.C. MILLER , I.A. MILLER , MÜLLER , G.C. , HEYDE , W.)
 oder Verbrennungen finden sich toxisch wirkende Zellabbauprodukte,
 die entgiftet werden müssen.

Bisher sind über 80 Substanzen bekannt, die zu einem mehr oder
 weniger hohen Prozentsatz mit Glukuronsäure gekoppelt und als Glukuro-
 nide ausgeschieden werden.

Einige, besonders klinisch interessante, als Glukuronide aus-
 geschiedene Stoffe sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

A l d e h y d e :	Chloralhydrat	(KÜLZ , E.)
	Bromalhydrat	(MARALDI , G. , VITALI , D.)
A l k o h o l e :	Äthanol	(KAMIL , J.A. , I.N. Smith , R.T. WILLIAMS)
	Menthol	(BECK , K. , A.H. KÜHN , BLUMENBERG F.W. , R. DOHRMANN WILLIAMS , R.T.)
	Morphin	(MC KINNEY , G.R.)
A l k a l o i d e :	Acetanilid	(SMITH , I.N. , R.T. WILLIAMS)
A m i d e :	Salicylamid	(BRAY , H.G. , B.E. RYMAN , W.V. THORPE)
A m i n e :	Adrenalin	(DOGSON , K.S. , R.T. WILLIAMS)
	Anilin	(SMITH , I.N. , R.T. WILLIAMS)

H a l o g e n - V e r - b i n d u n g e n :	Thyroxin	(BARAND, TH., B.R. SCAZZI- GA, A.VANOTTI, ISSEL- BACHER, K.J., J.AXELROD TAUROG, A., F.N.BRIGGS I.L.CHAIKOFF)
	Trijod- thyronin	(BARAND, TH., B.R. SCAZZIGA, A.VANOTTI)
H e t e r o c y c l. V e r - b i n d u n g e n :	Bilirubin	(BILLING, G., G.H.LATHE, SCHMID, R., TALLERFANT E.,)
	Antipyrin	(LAWROW, D.)
	Pyramidon	(HALBERKAN, I., F. FRETWURST)
K e t o n e :	Corticoide	(COHEN, H., STAIB, W., 17-Ketostero- ide ZICHA, L., F.SCHAIFFART D.BERGNER)
P h e n o l e :	Kresol	(BRAY, H.G., WHITE, W.V. THORPE)
	Diäthylstilb- östrol	(TAEGUE)
	Östriol	(PULASKI, E.I., I.F. CONEL jr)
S ä u r e n :	Salicyl- säure	(ALPEN, H., MANDEL, RODWEL SMITH, DIETEL, H., HOLL- MANN, S., E.WILLE, ROBIN- SON, D., R.T.WILLIAMS)
	p-Amino- salicyl- säure	(METELLO, N.)
	Vanilin- säure	(SAMMONS, C., R.T. WILLIAMS)
	Gallus- säure	(BLUMENBERG, F., W.R. DOHRMANN)
	p-Hydroxy- benzol- sulfonamid	(SAMMONS, H.G., R.T. WILLIAMS, I.SHELWELL)
A n t i b i o t i k a :	Chlor- amphenicol	(KUNIN, T.M., A.J.GLASKO M.FINLAND)

d. F o r m e n d e r E n t g i f t u n g

Die Entgiftung endogener und exogener toxischer Substanzen vollzieht sich zu einem hohen Prozentsatz in der Leber. Sie kann im Prinzip durch vier chemisch definierte Reaktionsabläufe erfolgen:

Oxydation, Reduktion, Hydrolyse und Synthese, z.B. Kopplung von konjugationsfähigen Substanzen (Aglukone) mit anderen im Organismus präformierten Verbindungen.

Nach Williams gibt es folgende Entgiftungsmöglichkeiten:

1. Oxydoreduktion (Hydroxylierung)
2. Bindung von Glykokoll
3. Bindung an Cystein
4. Bindung an Glutaminsäure
5. Veresterung mit Sulfat
6. Acetylierung
7. Methylierung
8. Entgiftung durch Rhodanid
9. Bindung an Glukuronsäure

1. O x y d o r e d u k t i o n :

Ein in vivo bestehendes, relativ unspezifisches Hydroxylierungssystem (BRODIE, B.B., J. AXELROD, P.A. SHORE, S. UDENFRIEND, TOMKINS, G.M., HERKEN, H., KIRSCH, K., H.J. STAUDINGER, SZEINBERG, A., P.A. MARKS) katalysiert mit Hilfe von Hydroxylasen den Einbau von Hydroxylgruppen unter Verwehung von molekularem Sauerstoff und einem Elektronendonator (MITOMA, C., H.S. POSNER, H.C. REITZ, S. UDENFRIEND, ABRAHAM, R., E. BALKE, K. KIRSCH, S. LEONHÄUSER, K. LEYBOLD, K.A. SACK, H.J. STAUDINGER) in organische Verbindungen, vor allem lipophile, körperfremde Stoffe und überführt diese in Stoffe, die ohne weitere chemische Umsetzungen über Harn, Kot oder Galle ausgeschieden werden können.

Neben der enzymatisch katalysierten Umsetzung existiert auch die nicht enzymatische Hydroxylierung (UDENFRIEND - REAKTION).

Hierbei handelt es sich um das System $\text{Fe}_2 - \text{EDTA} - \text{Ascorbinsäure} - \text{O}_2$ welches in der Lage ist, ringförmige Verbindungen zu hydroxylieren. (STAUDINGER, H.J., v. ULLRICH)

Bindung an Glykokoll , Cystein und Glutaminsäure

Die säureamidartige Verbindung der drei Aminosäuren Glycin, Cystein und Glutamin mit zahlreichen Toxinen zu Stoffen, die innerhalb kurzer Zeit vollständig ausgeschieden werden, kommt nur bei höherentwickelten Säugetieren vor.

Glycin verbindet sich mit Gallensäuren und zahlreichen exogenen aromatischen Säuren, sowie mit Benzoesäure zu Stoffen, die zu etwa 95 % als Hippursäure ausgeschieden werden.

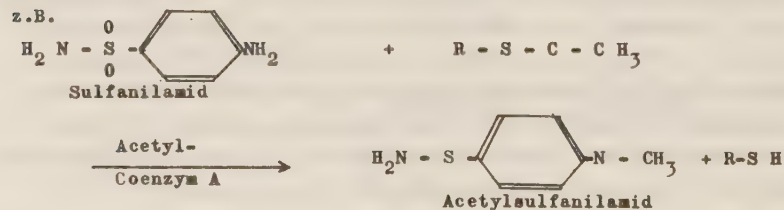
Cystein verbindet sich ausschließlich mit aromatischen, bzw. halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffen und wird als Mercaptursäure ausgeschieden.

Die Konjugation mit Glutaminsäure spielt nur eine untergeordnete Rolle.

Acetylierung

Viele aromatische und aliphatische Amine , darunter Sulfanilamid, p-Aminobenzoesäure, p-Nitranilin und andere (WILLIAMS , R.T.) werden im Organismus acetyliert.

Im allgemeinen sind die acetylierten Amine weniger toxisch als die freien Basen . In einigen Fällen hingegen können sie sich wegen ihrer geringen Löslichkeit schädlich auswirken, enn sie im Harntrakt auskristallisieren. Die Acetylierung verläuft über Acetyl-Coenzym A,



M e t h y l i e r u n g

Auch diese Art der Entgiftung wurde bei verschiedenen Stoffen nachgewiesen. Bei den Methylierungsreaktionen wird der die Methylgruppe liefernde Stoff, wie z.B. Methionin oder Cholin, durch ATP erst in eine aktivierte Form, ein S- Adenosylderivat (z.B. S-Adenosyl-methionin) überführt, welches die Methylgruppe auf den Acceptor überträgt.

V e r e s t e r u n g m i t S u l f a t

Auch die Bildung von Schwefelsäureestern stellt einen Entgiftungsmechanismus dar. Die Bildung von Esterschwefelsäuren aus anorganischem Sulfat wurde durch die Verwendung von radioaktivem S³⁵ - Sulfat bewiesen. (LAIDLAW u. YOUNG)

In den Mechanismus der Reaktion konnte in letzter Zeit Einblick gewonnen werden: In Fermentpräparaten aus Leber wird in Gegenwart von ATP unter Abspaltung von Pyrophosphat " aktives Sulfat " gebildet, das den Schwefelsäurerest auf den Acceptor, z.B. ein Phenol überträgt. (BERNSTEIN, U. , MC GLIVERY, DE MEIO u. MITARB., SEGAL)

Die Vielzahl der in Tabelle S. 7 aufgeführten Reaktionen zeigt die mannigfaltigen Möglichkeiten, die dem Organismus für die Entgiftung zur Verfügung stehen.

Einen wesentlichen Teilfaktor des gesamten Entgiftungsmechanismus stellt die Glukuronidierung dar. Bereits N.E. ARTZ und E.M. OSMAN haben auf die zentrale Bedeutung der Glukuronsäurekonjugation in der Entgiftungsfunktion des menschlichen Organismus hingewiesen. Wie J. SNAPPER und A. SALTZMANN nachweisen konnten, wurde bei Leberparenchymschäden anstelle der üblichen Umwandlung von Benzoesäure in Hippursäure diese Substanz vorwiegend als Benzolglukuronat ausgeschieden.

F.HARTMANN beschreibt beim Coma hepaticum eine kompensatorisch gesteigerte Glukuronid- Bildung gegenüber der hierbei verringerten Sulfat- Konjugation.

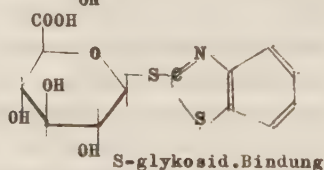
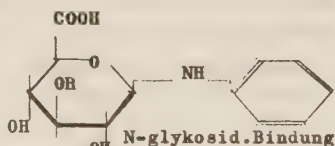
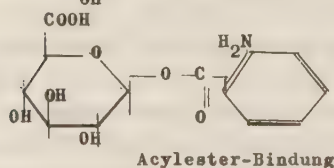
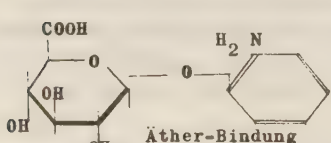
III. Die Glukuronsäurekopplung

Aufgrund der 1933 von J. PRYDE und R.T. WILLIAMS durchgeführten Untersuchungen konnte die bereits 1891 von E. FISCHER und O. PILOTY geäußerte Vermutung bestätigt werden, wonach Glukuronsäure formal als Oxydationsprodukt von Glukose anzusehen ist.

Die eng verwandte chemische Struktur beider Substanzen führte anfänglich zu der Auffassung, Glukuronsäure entstehe im Organismus durch direkte Oxydation aus Glukose.

Bei der Glukuronidierung würde demzufolge das Aglukon zunächst an Glukose gebunden und das so entstandene Produkt zu einem Glukuronid oxydiert werden.

Nach der chemischen Struktur kann man fünf Typen der Glukuronid-Bindung unterscheiden. Die vier für die Konjugation wichtigen Typen sind in der folgenden Abbildung dargestellt.



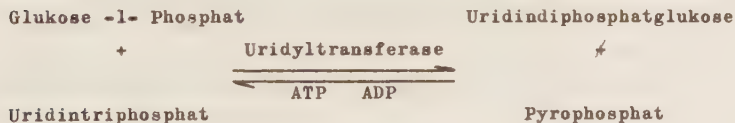
E.H. MOSBACH und C.G.KING konnten im Tierversuch durch radioaktiv markierte Glukose nachweisen, daß die gesamte Kohlenstoffkette für die Bildung des Glukuronids herangezogen wird und Glukose als die wichtigste Ausgangssubstanz für die Glukuronidierung gilt. Dennoch verläuft letztere wesentlich komplexer als durch Kopplung eines Aglukons an Glukose und anschließende Oxydation.

Dutton und Storey konnten in Leberextrakten ein glukuronsäurehaltiges Nucleotid, die Uridindiphosphatglukuronsäure, sowie in den Mikrosomen der Leberzellen ein den Glukuronsäurerest transferierendes System, die Glukuronyltransferase nachweisen. (DUTTON,G.J. , I.D.E.STOREY)

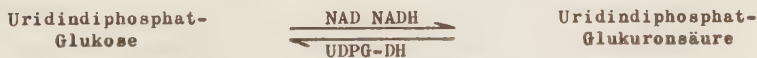
Untersuchungen über die Glukuronidkonjugation phenolischer Substanzen durch Smith und andere sowie Strominger et al. und Isselbach und Axelrod bestätigten diesen Befunde. (SMITH,E.E.B. , G.T.MILLS , STROMINGER,J.L., H.M. KALCKAR , J.AXELROD , E.S.MAXWELL , ISSELBACHER K.J.) Wie Strominger nachweisen konnte, greift ein weiteres Ferment, die Uridindiphosphatglukosedehydrogenase und das NADH - NAD -System in die Glukuronidbildung ein.

Die einzelnen Reaktionsstufen, die zur Kopplung an Glukuronsäure führen, sind folgende :

a. Das beim glykolytischen Abbau aus Glykogen entstehende Glukose-1-Phosphat wird in das Nucleotid Uridindiphosphat eingebaut, indem es mit Uridintriphosphat unter Einwirkung der Uridyltransferase zu Uridindiphosphatglukose reagiert. Dabei wird Pyrophosphat frei. Die erforderliche Energie wird durch ATP geliefert.

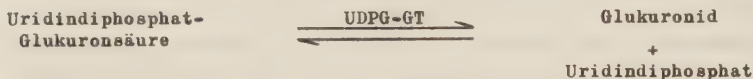


b. Danach erfolgt mit Hilfe von NAD und Uridindiphosphatglukosedehydrogenase eine Wasserstoffabspaltung, die zur Uridindiphosphatglukuronsäure führt.



c. Im dritten und letzten Schritt wird nun die Glukuronsäure, ohne selbst frei zu werden, von der Uridindiphosphatglukuronsäure auf den zu kuppelnden Acceptor übertragen.

Katalysiert wird die Reaktion durch ein in den Lebermikrosomen enthaltenes Ferment, die Uridindiphosphatglukuronyltransferase. (UDPG-GT)



IV. Die Beeinflussung der Glukuronid-Synthese

Die wichtigsten Faktoren, die der Glukuronidierung theoretisch Schranken setzen können, sind

1. Substratmangel
2. Fermentmangel
3. Mangel an hochenergetischen Verbindungen

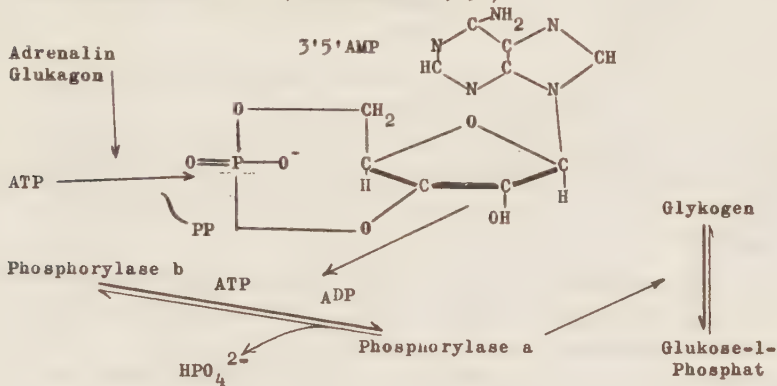
Eine Beeinflussung der Glukuronidierung müßte ausgerichtet sein auf

1. die über die Substrate indirekt mit der Glukuronsäurekopplung verbundenen Stoffwechselwege,
2. die an der Glukuronidierung beteiligten Fermente
3. auf die hochenergetischen Verbindungen NADH u. ATP

Ad 1. Glykogenolyse (a), Glukoneogenese (b), Fruktose- (c) und Galaktosestoffwechsel (d) liefern das am Anfang der Glukuronidierung stehende Substrat Glukose-1-Phosphat bzw. dessen Vorstufe Glukose-6-Phosphat.

a. Beim glykogenolytischen Abbau in der Leber wird Glukose-1-Phosphat gebildet, indem Glukose als Phosphorsäureester abgespalten und auf diese Weise die Polysaccharidketten des Glykogen sukzessive um je eine Glukoseeinheit verkürzt werden. Die Reaktion besteht im Wesen darin,

daß eine 1,4 - glykosidische Bindung des Glykogen C-O-C ersetzt wird durch C-O-P . Für die Abspaltung der randständigen Glukose ist eine Phosphorylase a verantwortlich, die durch Adrenalin und Glukagon aktiviert wird. Die Aktivierung erfolgt über den sogenannten "second messenger" , 3'5' - Adenosinmonophosphat , welches eine Phosphorylase-kinase stimuliert. Letztere wiederum wandelt eine Phosphorylase b in Phosphorylase a um. (SUTHERLAND 1965)



b. Die Glukoneogenese liefert Glukose-6-Phosphat, das durch eine Phosphoglukomutase wiederum in die für die Glukuronidierung so wichtige Ausgangssubstanz Glukose-1-Phosphat umgewandelt werden kann.

Unter dem Begriff der Glukoneogenese fällt die Glukoseneubildung aus Kohlenhydratbruchstücken (Lactat , Pyruvat , Glycerin) und glukoplastischen Aminosäuren.

Allen Glukosebildnern ist die metabolische Fähigkeit eigen, Pyruvat oder Phosphoenolpyruvat zu bilden. Der Reaktionsweg von Pyruvat zu Glukose geht über die meisten Stufen der anaeroben Glykolyse in umgekehrter Reihenfolge, wobei aber drei Schlüsselreaktionen vorkommen. Diese umgehen die Energieschranke, die eine einfache Umkehrung der Glykolyse unmöglich macht.

Die erste Schlüsselreaktion ist der Schritt vom Pyruvat zum Phosphoenolpyruvat. Die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat in Pyruvat,

die durch Pyruvatkinase katalysiert wird, ist in der Leber praktisch nicht umkehrbar.

Die Phosphorylierung erfolgt deshalb über einen Umweg, den sogenannten C_4 - Dicarbonsäure - shuttle .

Dabei wird zunächst mit Hilfe des Enzyms Pyruvatkarboxylase Pyruvat zu Oxalacetat carboxyliert. Oxalacetat wird dann unter Verbrauch von Guanosintriphosphat mit Hilfe des Enzyms Phosphoenolpyruvatkarboxykinase in Phosphoenolpyruvat überführt.

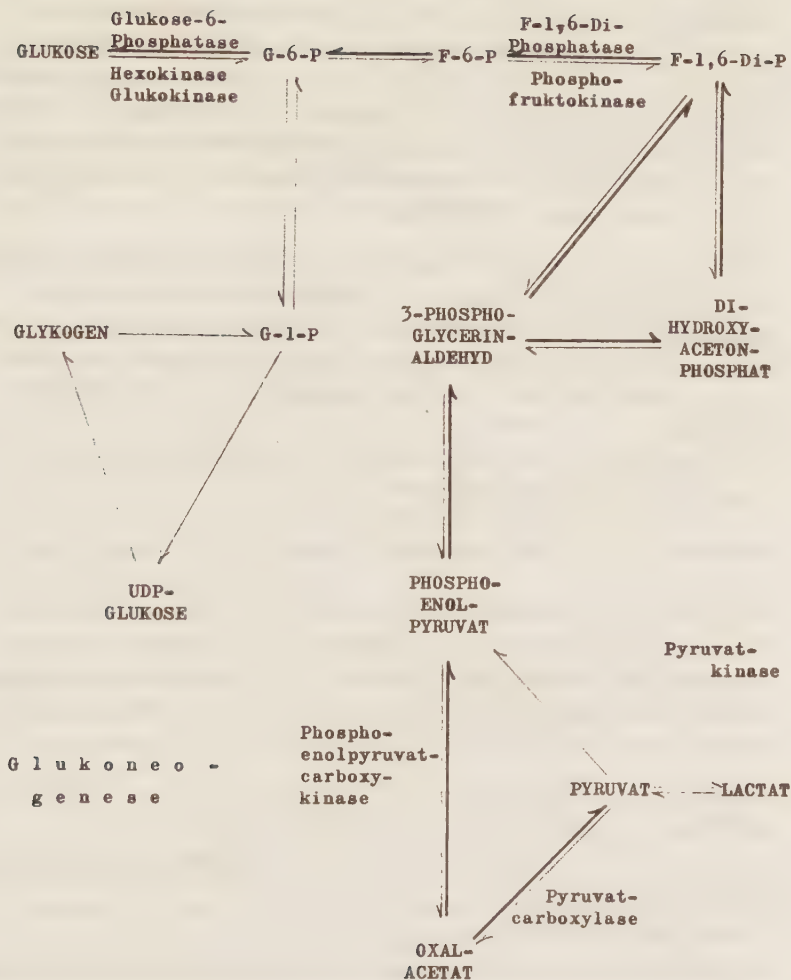
Die zweite Schlüsselreaktion stellt die Umwandlung von Fruktose - 1,6 - Diphosphat in Fruktose - 6 - Phosphat dar. Während die Phosphorylierung von Fruktose - 6 - Phosphat durch das Enzym Phosphofruktokinase katalysiert wird, erfolgt die Dephosphorylierung von Fruktose - 1,6 - Diphosphat mit Hilfe der Fruktose - 1,6 - Diphosphatase.

Die dritte Reaktion ist dann die die in diesem Zusammenhang nicht so wichtige Dephosphorylierung von Glukose - 6 - Phosphat durch eine spezifische Phosphatase.

Das Formelschema auf der nächsten Seite zeigt die Reaktionswege der Glukoneogenese.

c. Für die Unterhaltung der Glukuronidierung sind ausreichende Mengen von Glukose - 6 - Phosphat und genügend Glykogen - Reserven in der Leber erforderlich. Diese wiederum können leicht auch aus Fruktose - 1 - Phosphat bereitgestellt werden, so daß also auch der Fruktosestoffwechsel indirekt einen Einfluß auf die Glukuronidierung ausüben kann.

Die Leber enthält eine spezifische Fruktokinase (D - Fruktose - 1 - Phosphotransferase) , welche Fruktose in Fruktose - 1 - Phosphat umwandelt. Fruktose - 1 - Phosphat kann durch eine spezifische Aldolase (1 - Phosphofruktaldolase) direkt in Glycerinaldehyd und Phosphodioxyceton gespalten werden. (LEUTHARD u. TESTA) Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt zugunsten des Fruktoseesters. Das bei der Spaltung des Fruktoseesters entstehende Phosphodioxyceton



wird durch eine Trioseisomerase in das Gleichgewichtsgemisch der Triosephosphate verwandelt. Diese können durch eine Aldolase in Fruktose - 1,6 - diphosphat kondensiert werden.

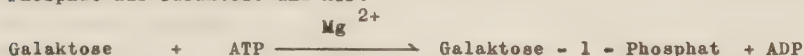
Die oben bereits erwähnte, spezifische, auf Hexosediphosphat eingestellte Phosphatase spaltet den Phosphatrest in Stellung 1 ab und bildet somit Fruktose - 6 - Phosphat. Eine Hexoseisomerase führt dasselbe in Glukose - 6 - Phosphat über, womit der Fruktosestoffwechsel in den Glukosestoffwechsel einmündet.

d. Auch Galaktose kann bei Gegenwart von ATP mit Hilfe eines Fermentes, der Galaktokinase, in Glukose - 1 - Phosphat übergeführt werden.

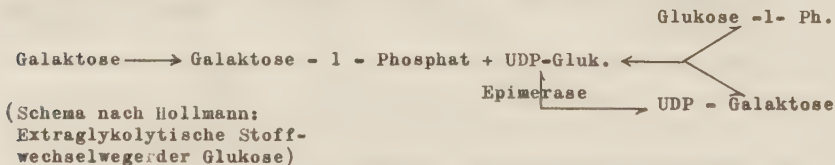
Die Umwandlung bedarf des Cofermentes Uridindiphosphatglukose.

Der wesentliche Schritt bei der Umwandlung von Galaktose in Glukose ist die Überführung von Uridindiphosphatglukose in Uridindiphosphatgalaktose.

Der erste Schritt der Reaktionsfolge ist die Bildung von Galaktose - 1 - Phosphat aus Galaktose und ATP.



Galaktose - 1 - Phosphat bildet dann mit UDP - Glukose durch eine Uridylübertragung mit Hilfe der Galaktose - 1 - Phosphat - Uridyltransferase Uridindiphosphat - Galaktose und Glukose - 1 - Phosphat. Die Regenerierung von UDP - Glukose aus UDP - Galaktose vollzieht sich mittels einer UDP - Galaktose - Epimerase .



Ein weiteres, im Zentrum der Glukuronsäurekopplung stehendes Substrat, die Uridindiphosphatglukuronsäure, hat Verbindungen zum Mukopolysaccharidstoffwechsel (e) und zum Glukuronsäureabbau (f)

e. Es ist bis heute noch nicht gelungen, die Synthese der Mukopolysaccharide in Form chemischer Reaktionsabläufe darzustellen, bekannt

sind aber schon die Donatorsubstrate, die zum Aufbau von Hyaluronsäure erforderlich sind, Dazu gehören, wie Glaser und Brown bei Inkubation mit Homogenaten aus Rous Hühnersarkom zeigen konnten, (GLASER , L. , D.H. BROWN) vor allem auch UDP - Glukuronsäure neben UDP - N - Acetylglukosamin. Markowitz und Mitarbeiter haben außerdem aus Streptokokkenextrakten UDP - N - Acetylglukosamin - Pyrophosphorylase , Nukleosiddiphosphokinase und UDPG - Dehydrogenase isolieren können.

(MARKOVITZ , A. , J.A. CIFONELLI , A.DOHRMANN)

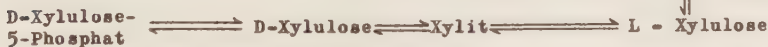
f. Die zum großen Teil aus in vitro-Versuchen bekannten Einzelreaktionen beim Abbau der Glukuronsäure haben zur Formulierung eines Hexose - Pentose - Cyclus geführt. Dieser Cyclus, von dem auch die Ascorbinsäuresynthese abzweigt, heißt Glukuronsäure - Xylulose - Cyclus

Aufgrund von Untersuchungen, die Enklewitz und Lasker an Patienten mit kongenitaler Pentosurie vorgenommen haben, ist ein Stoffwechselprodukt der Glukuronsäure bekannt geworden, das bei den Patienten vermehrt ausgeschieden wird. (ENKLEWITZ , M. , M. LASKER)

Es handelt sich um L - Xylulose, Nach Touster und Mitarb. weisen auch gesunde, Glukuronsäure belastete Organismen vermehrt L - Xylulose im Harn auf. (TOUSTER , O. u: MITARB.)

Der Glukuronsäureabbau muß mit einer Decarboxylierung am 6 - C - Atom einhergehen, wie Touster u. Mitarb. durch Versuche mit markierter Glukuronsäure nachweisen konnten. Als Zwischenprodukt entsteht L - Gulonsäure, von der die Ascorbinsäuresynthese abzweigt.

Die Gesamtreaktion läuft folgendermaßen ab:



In Extrakten aus Membranen von Meerschweinchenmitochondrien (Liebermitochondrien) wurden zwei Xylit-Dehydrogenasen gefunden, die von Hickmann und Ashwell und von Hollmann gereinigt und näher untersucht worden sind. (HICKMANN , J . , ASHWELL , HOLLMANN , S.)

Die erste katalysiert die Reaktion L - Xylulose - Xylit und ist NAD - spezifisch, sie wird NAD - Xylit - Dehydrogenase genannt. Die zweite benötigt NADPH und führt die Oxydation von Xylit zu D - Xylulose aus.

Unter der Wirkung einer weiteren, die D - Xylulose phosphorylierenden D - Xylokinase gewinnt die D - Xylulose über D - Xylulose - 5 Phosphat Anschluß an bekannte Stoffwechselreaktionen.

Ad 2. Folgende Enzyme sind an der Glukuronidierung beteiligt:

- a. Glukokinase
- b. Phosphoglukomutase
- c. UDP - Glukosepyrophosphorylase
- d. UDP - Glukosedehydrogenase
- e. Glukuronyltransferase

Das Verhältnis der Aktivitäten dieser Enzyme hat einen entscheidenden Einfluß auf die Regulation der Glukuronidierung.

Nach der Höhe ihrer Aktivitäten kann man die Enzyme in zwei Gruppen unterteilen:

- I. die an der Bildung der UDP - Glukose beteiligten
- II. diejenigen, die an der Bildung von UDP - Glukuronsäure und deren Konjugation katalysieren.

Die Enzyme der ersten Gruppe haben eine um zwei bis drei Zehnerpotenzen höhere Aktivität als diejenigen der zweiten Gruppe:

- I. Glukokinase 160 E (BALLARD , OLIVER 1964)
 Phosphoglukomutase 960 E (FELLEBERG et al.)
 UDP - Glukosepyrophosphorylase 1630 E (TARNOWSKI)
- II. UDP - Glukosedehydrogenase 25 E (MARCHI et al.)
 Glukuronyltransferase 0.15 E (HOLLMANN u. TOUSTER , SCHRÖTER u. EGGELE 1965)

a. Glukokinase :

Glukose wird in der Leber durch zwei Systeme phosphoryliert, durch eine unspezifische Hexokinase und eine Glukokinase. (DIPIETRO, D.L. , C. SHARMA , S. WEINHOUSE , VINUELA , E. , M. SALAS , A. SOLS , WALKER, D.G. , S. RAO)

Diese Glukokinase unterscheidet sich von der unspezifischen Hexokinase dadurch, daß sie nicht durch Glukose - 6 - Phosphat gehemmt wird und ihre Affinität zu Glukose geringer ist als diejenige der Hexokinase.

N - Acetylglukosamin ist ein Hemmer der Glukokinase. Das Ferment ist außerdem empfindlich gegen Stoffwechseländerungen: Hungerzustand z.B. ruft eine signifikante Verminderung der Fermentkonzentration hervor. (NIEMEYER, H. , L. CLARK TURRI , E. GARCES u. F.E. VERGARA - SHARMA , C. , R. MANJESHWAR, S. WEINHOUSE - WALKER, D.G. S. RAO) Die Synthese der Leber - Glukokinase scheint indirekt durch Insulin induziert zu werden. (NIEMEYER , H. , N. PEREZ, E. GARCES, F.E. VERGARA, - SALAS, M. E. VINUELA , A. SOLS - SHARMA , C. R. MANJESHWAR, S. WEINHOUSE)

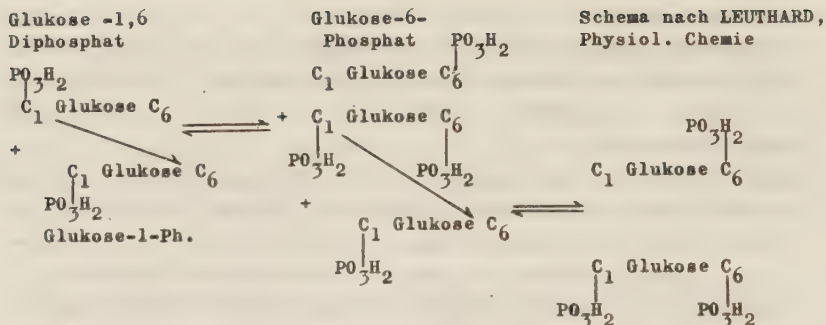
b. Phosphoglukomutase :

Phosphoglukomutase ist das Enzym, welches Glukose - 1 - Phosphat und Glukose - 6 - Phosphat ineinander umwandelt.

Es wirkt nicht nur auf Glukose - 1 - Phosphat, sondern auch auf Mannose - 1 - Phosphat, Galaktose - 1 - Phosphat und Glukosamin -1-Phosphat, nur in einem viel geringeren Ausmaß.

Die Umwandlung des Glukose - 1 - Phosphats in Glukose - 6 - Phosphat führt über einen Diester der Glukose, das Glukose - 1,6 - Diphosphat. Man kann diese zuerst von POSTERNAK synthetisierte Verbindung als Coferment dieser Reaktion betrachten.

Der Phosphatrest in Stellung 1 des Diphosphats wird auf Stellung 6 des Glukose - 1 - Phosphats übertragen. Dadurch entsteht ein Molekül Glukose - 6 - Phosphat (aus dem 1,6 - Diphosphat) und ein neues Molekül 1,6 - Diphosphat. (aus dem Glukose - 1 - Phosphat) Formelschema siehe nächste Seite !



c. UDPG - Pyrophosphorylase :

Dieses Ferment katalysiert die erste Reaktion der Glukuronsäurebildung indem es für den Einbau des Glukose - 1 - Phosphats in das Nucleotid Uridindiphosphat und somit die Bereitstellung von UDP - Glukose sorgt. Die Aktivität dieses Fermentes ist bei Neugeborenen fast genauso hoch wie bei Erwachsenen. (BROWN , A.K.)

d. UDPG - Dehydrogenase :

UDPG - Dehydrogenase steht sozusagen im Zentrum des Glukuronsäurestoffwechsels, indem es durch Wasserstoffabspaltung von der Uridindiphosphat glukose die Bildung der UDP - Glukuronsäure, des eigentlichen Donators der Glukuronidsynthese, katalysiert.

Die UDPG - DH - Reaktion läßt sich umkehren, wobei ihr Gleichgewicht auf Seiten der UDP - Glukuronsäure liegt. (SCHRÖTER)

Dieses Enzym entwickelt sich erst in der Postnatalperiode und erlangt nach 15 bis 20 Tagen seine volle Aktivität.

e. UDP - Glukuronyltransferase :

Im letzten Schritt der Glukuronidierung wird die Glukuronsäure unter Einwirkung dieses Fermentes auf den zu kuppelnden Acceptor übertragen und dieser damit in eine exkret- und harnfähige Form gebracht.

Beim Meerschweinchen scheint die volle Aktivität , genau wie diejenige der UDPG - DH , erst 15 bis 20 Tage nach der Geburt erreicht zu sein. (BROWN , A. K. , ZUELZER , E.W.)

Ad 3. Die Glukuronidbildung als energetischer Prozeß benötigt Energie. Der initiale Energiedonorator ist Adenosintriphosphat, das für die Phosphorylierung der Glukose, zum anderen für die Regeneration des Uridintriphosphats aus Uridindiphosphat gebraucht wird.

ATP entsteht bei der anaeroben Glykolyse: aus einem Molekül Glukose und zwei Mol ATP werden zwei Moleküle Milchsäure und vier Moleküle ATP gebildet.

Bei dieser Umwandlung in Abwesenheit von Sauerstoff werden pro Molekül Glukose zwei Mol ATP gewonnen.

Bei der vollständigen Oxydation von Glukose zu CO_2 und H_2O im Zitronensäurecyclus werden weitere 30 Moleküle ADP zu ATP phosphoryliert. (LABHARDT)

Die zweite hochenergetische Verbindung ist NADPH .

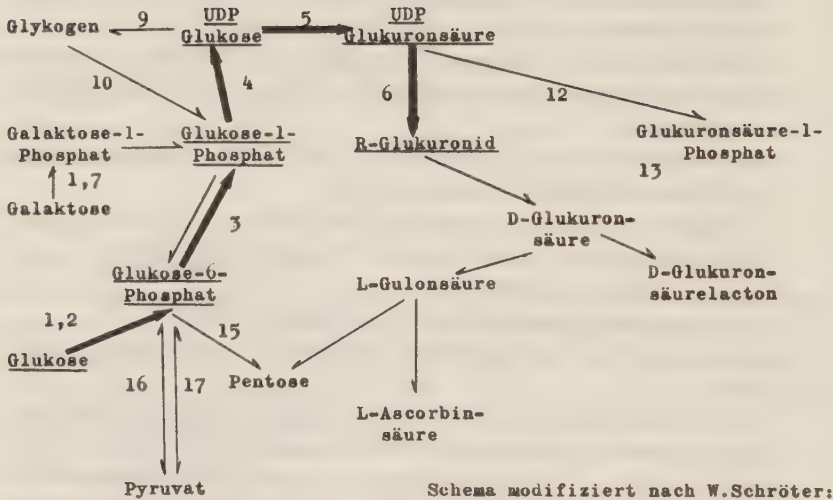
Der bedeutendste Lieferant dieses Coenzym ist der Pentosephosphat-Cyclus.

Die wichtigste Aufgabe dieses nach der Glukose- Phosphorylierung vom Glykolyseweg abzweigenden, auch Glukose-Shunt genannten Stoffwechselweges ist die Bereitstellung von NADPH und Ribosephosphat. Ribosephosphat wird für die Nukleinsäuresynthese benötigt, NADPH für Energie verbrauchende Synthese-Reaktionen, Hydroxylierungsreaktionen und zum Teil für die Glukoneogenese in der Leber.

Die Glukuronid - Synthese und die mit ihr verbundenen Stoffwechselwege werden in einem Formelschema auf der nächsten Seite noch einmal zusammengefaßt dargestellt.

4. Die Beeinflussung der Glukuronidierung durch Pharmaka

Die Beeinflussung der Glukuronidierung durch Pharmaka im Sinne einer Förderung oder Hemmung durch parenterale Zufuhr von Substanzen ist in der Tabelle auf S. 23 zusammengestellt.



Schema modifiziert nach W.Schröter:

- 1.Hexokinase
- 2.Glukokinase
- 3.Phosphoglukomutase
- 4.UDP-Glukose-Pyrophosphorylase
- 5.UDP-Glukose-Dehydrogenase
- 6.Glukuronyltransferase
- 7.Galaktokinase
- 8.Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase
- 9.Glykogensynthetase
- 10.Glykogenphosphorylase
- 11.β-Glukuronidase
- 12.UDP-Glukuronsäurepyrophosphatase
- 13.Glukuronsäurephosphat-Phosphatase
- 14.Glukuronsäurelactondehydrogenase
- 15.Pentosephosphatcyclus
- 16.Glykolyse
- 17.Glukoneogenese
- 18.Glukose-6-Phosphat-Phosphatase

S t e i g e r u n g

H e m m u n g

Aethylendiamintetraacetat
(HALAC u. REFF)

ATP
(POGELL u. LELOIR)

Barbital

Benzpyren

Chloreton

(HOLLMANN u. TOUSTER ,
ARIAS et al.)

Diaethylnitrosamin
(STEVENSON et. al.)

3-Methylcholanthren
(HOLLMANN u. TOUSTER ,
ARIAS et al.)

Testosteron
(INSCOE u. AXELROD)

UDP - Glukuronsäure
(STEVENSON u. DUTTON)

UDP-N-Glukosamin
(POGELL u. LELOIR)

17-Aethyl-19-Nortestosteron
(HSIA et al.)

Chloramphenicol
(WATERS et al.)

Hydrocortisophemiasuccinat
(SCHRÖTER u. EGGELING)

Novobiocin
(HSIA et al. 1963)

Östradiol
(INSCOE u. AXELROD)

Pregnandiolglukuronid
(JONES)

Streptomycin
(WATERS et al.)

Der Mechanismus der Beeinflussung ist bei den verschiedenen Substanzen unterschiedlich. So vollzieht sich z.B. die Steigerung der Glukuronid-synthese durch einige Karzinogene und Hypnotika als Folge eines Glukuro-nyltransferase- und UDP-Glukosedehydrogenase- Aktivitätsanstieges.

Der durch Geschlechtshormone bedingten Steigerung oder Hemmung der Glukuronidierung geht als Ursache jeweils eine Aktivitätsänderung der Glukuronyltransferase voraus.

Die Steigerung der Glukuronyltransferaseaktivität durch ATP und UDP-N- Acetylglukosamin beruht wahrscheinlich auf einer Verminderung der UDP-Glukuronsäure-Hydrolyse durch kompetitive Hemmung der UDP-Glukuronsäurepyrophosphatase. (POGELL u. LELOIR)

5. Störungen der Glukuronidierung

Wie bereits erwähnt, kann für die Einschränkung oder gar völlige Aufhebung der Inaktivierungen neben einem Mangel an hochenergetischen Substanzen eine Fermentblockade oder ein Fermentmangel, sowie ein Mangel an für die Umsetzungen erforderlichen Substrate verantwortlich sein.

Bei Belastung eines Organismus mit toxischen Stoffen besteht die Möglichkeit der Blockade der an der Entgiftung beteiligten Enzyme durch die Toxine selbst. Ähnliches gilt auch für den unsachgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln.

Die bei schweren und langdauernden Infektionen anfallenden Bakteriengifte und Gewebszerfallprodukte sind durch Überlastung der Entgiftungsfunktionen für viele bei Infektionskrankheiten auftretende Symptome verantwortlich. (HEYDE, W.)

Fermentmangel als Ursache einer eingeschränkten Glukuronsäurekopplung ist nachgewiesen beim physiologischen Icterus neonatorum.

Dutton konnte in der Leber von menschlichen Feten ein Fehlen von Glukuronyltransferase nachweisen, deren Aktivität auch bei Neugeborenen noch stark vermindert war.

Die Konzentration der Gesamt-Glukuronsäure im Serum klinisch gesunder Neugeborenen beträgt nur ein Drittel der Konzentration von Erwachsenen. (SCHREIER, K., U. PORATH)

Auch bei der funktionellen Hyperbilirubinämie der Erwachsenen besteht eine verminderte Aktivität im glukuronidierenden Fermentsystem.

Der Kernikterus, der Folge eines Anstieges von indirektem Bilirubin im Serum und Gewebe auf über 20 mg % ist, tritt auf bei fehlender Fermentadaptation, vor allem der Enzyme UDP - Glukose - Dehydrogenase (BROWN, A.K., W.W. ZUELZER, H.H. BURNETT, DUTTON, G. J.) und Glukuronyltransferase (HARTIALA, K.J.V., M. PULKINEN, - BROWN, A.K., GRDSKY, G.M., J.V. CARBONE, R. FRANSKA)

V. A d r e n a l i n

1. Anatomie

Adrenalin ist, ebenso wie Nor-Adrenalin ein Hormon des Nebennierenmarkes und wird wegen seiner Grundstruktur des Brenzkatechin als Katecholamin bezeichnet.

Der Hauptteil des Nebennierenmarkes besteht aus sogenannten chromaffinen Zellen, die im histologischen Schnitt als polymorphe Elemente mit einem bläschenförmigen Kern erscheinen.

Bei Fixation des Nebennierenmarkgewebes in chromsalzhaltigen Lösungen färben sich die im Cytoplasma der Markzellen vorhandenen spezifischen Granula braungelb an.

Diese chromaffine Reaktion beruht auf einer Oxydation und Polymerisation der in den Granula enthaltenen Katecholamine.

Die chromaffinen Markzellen lassen sich im Lichtmikroskop mittels histochemischer Methoden in zwei Gruppen einteilen:

Die Adrenalin speichernden Zellen sind reich an saurer Phosphatase und färben sich mit Azokarmin an. Sie zeigen keine Autofluoreszenz und reagieren nicht mit Silbersalzen.

Die Nor- Adrenalin enthaltenden Zellen sind argentaffin und autofluoreszierend, ihre Anfärbbarkeit mit Azokarmin ist nur gering und sie enthalten keine saure Phosphatase.

Nach Untersuchungen von Moppert und Elfvin ist der gesamte Hormongehalt des Nebennierenmarkes an die lichtoptischeerkennbaren Granula gebunden. (MOPPERT , J. ELFVIN, L.G.)

Nach Doppelfixation mit Glutaraldehyd und Osmiumtetroxyd lassen sich im elektronenoptischen Schnitt zwei Typen phäochromer Zellen erkennen. Den elektronenoptisch hellen Zellen, die in der Mehrzahl vorhanden sind, und die einen mittleren Durchmesser von 2100 Å aufweisen, wird die Produktion von Adrenalin zugeordnet. Die zahlenmäßig geringeren und dunkleren Zellen mit einem mittleren Durchmesser von 2600 Å (bei der Ratte) sollen vorwiegend Nor-Adrenalin synthetisieren. (MOPPERT , J , 1966)

Sechs Stunden nach Injektion von Insulin, das die Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark fördert, lassen sich an den hellen Markzellen starke Veränderungen erkennen, während die Nor-Adrenalin synthetisierenden dunkleren Zellen unverändert bleiben.

Die Granula der hellen Zellen erscheinen zum Teil stark aufgetrieben und bis auf kleine Restkörper entleert. (MOPPERT , J. 1966)
 Elfvin konnte nachweisen, daß die hellen, Adrenalin produzierenden % Zellen im Nebennierenmark des Hamsters 30 Minuten nach Injektion von H^3 -Dopa eine deutlich höhere Aktivität aufwiesen als die Nor-Adrenalin produzierenden Zellen.

Die Tatsache, daß vier Stunden nach Injektion die Radioaktivität über das gesamte Nebennierenmark verteilt ist, wird dahingehend gedeutet, daß alle Schritte der Adrenalin- Synthese, einschließlich der Methylierung von Nor-Adrenalin zu Adrenalin in den hellen Zellen ablaufen und kein Transport von Nor-Adrenalin in die hellen Zellen erfolgt. (ELFVIN, L.G.)

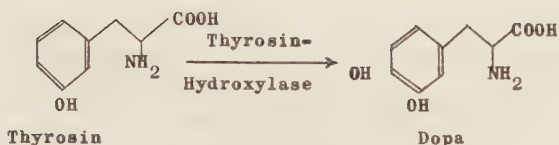
2. Biochemie

a. Bildungsort und Biosynthese:

Die Katecholamine werden im Gehirn, im chromaffinen Gewebe, im Nebennierenmark sowie an den Nervenendigungen des Sympathicus gebildet.

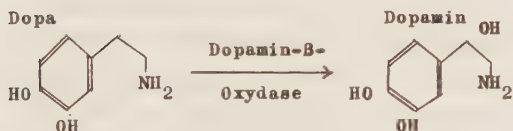
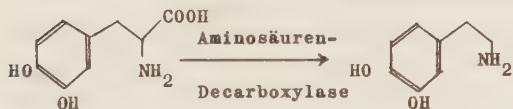
Die Biosynthese geht aus vom Tyrosin, das in einer Konzentration von 1 - 1.5 mg / 100 ml im Blut zirkuliert und von dort durch aktiven Transport in die Gehirnzellen, Sympathicus- und chromaffinen Zellen aufgenommen wird. Dort wird Tyrosin zu Dopa hydroxyliert.

(LEVITT, M. , S. SPECTOR , A. SJOERDSMA , S. UDENFRIEND - NAJATSU T., M. LEVITT , S. UDENFRIEND , - SPECTOR , S. , A. SJOERDSMA , D. ZALTSMANN NIERENBERG, M., LEVITT, M. , S. UDENFRIEND)



Das erforderliche Enzym ist die Tyrosinhydroxylase, die sich sehr wahrscheinlich in den Mitochondrien befindet und verschiedenen Co-faktoren benötigt, wie z.B. Tetrahydropteridin. (KAUFMANN, S.)

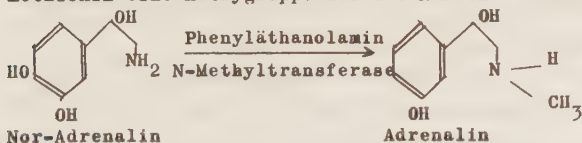
Die in der cytoplasmatischen Grundsubstanz befindliche unspezifische Aminosäuredecarboxylase überführt Dopa zu Dopamin, welches schließlich durch das kupferhaltige Enzym Dopamin-β-Oxydase in den chromaffinen Granula zu Nor-Adrenalin oxydiert wird.



Dopamin

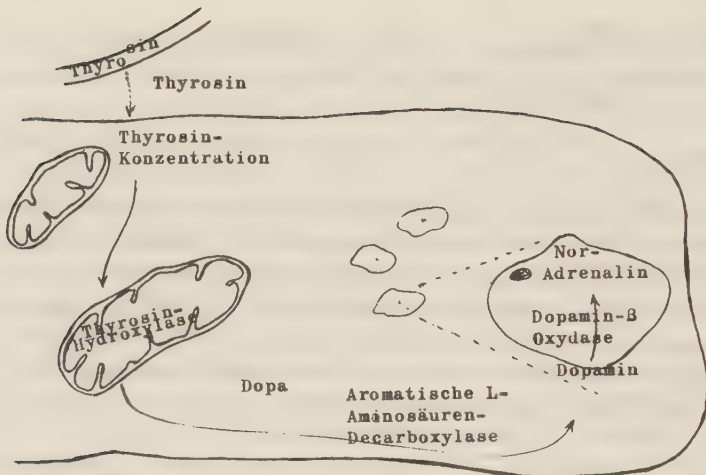
Nor-Adrenalin

Nor-Adrenalin verläßt die Granula wieder, im Cytoplasma mit Hilfe der Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase, um von dem Spender S-Adenosyl-methionin eine Methylgruppe auf das N-Atom übertragen zu bekommen.



Die Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase ist von der Glukocorticoid-Konzentration der Umgebung abhängig. (COUPLAND, R.E.) Die Glukocorticoid-Wirkung wird blockiert durch Pyromycin und Actinomycin D. (WURTMANN, R.J. HARRISON, T.S.)

Über die intracellulären Substratbewegungen in der Biosynthese von Nor-Adrenalin gibt die Abbildung auf der nächsten Seite Auskunft.



Intrazelluläre Substratbewegungen in der Biosynthese von Nor-Adrenalin nach WURTMANN

b. Speicherung und Freisetzung:

Die Katecholamine sind innerhalb der Zellen des Nebennierenmarkes in membrangebundenen Granula gespeichert. Die Granula können von den Mitochondrien durch Zentrifugierung getrennt werden. Sie bestehen zu je einem Drittel aus Katecholaminen, ATP und Eiweiß. Die Katecholamine scheinen innerhalb der Granula in einer inaktiven Form gebunden zu sein.

Ähnlich aussehende, jedoch wesentlich kleinere Granula enthalten ausschließlich Nor-Adrenalin und finden sich im gesamten sympathischen Nervensystem. Sie bilden aus Dopamin Nor-Adrenalin und können außerdem Nor-Adrenalin aufnehmen und inaktivieren.

Die Katecholamine können auf physikalischem, chemischen und neualem Wege freigesetzt werden.

Die Granula scheinen zwei Pools von Katecholaminen zu enthalten. In einem vollzieht sich ein schneller Umsatz mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden. Der Katecholamingehalt dieses Pools wird durch Nervenreize sowie durch Thyramin und andere sympathomimetische Amine freigesetzt und kann durch O-Methylierung mit Hilfe der O-Methyltransferase inaktiviert werden.

Im zweiten Pool werden die Katecholamine viel langsamer mobilisiert, die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden und sie können durch die Monoaminoxidase inaktiviert werden.

Über die Eigenschaften der Monoaminoxidase und der Katechol-O-Methyltransferase soll die folgende Tabelle Aufschluß geben.

PARAMETER	MONOAMINOXYDASE	Katechol-O-Methyltransferase
Substrat-Spezifität	Desaminiert Alkyl- und arom. Verbind., die an den End-C-Atomen mit Aminen verbunden sind.	O-methyliert hauptsächlich Katechole in Meta-Position
Cofaktor-Bedingungen	Sauerstoff	S-Adenosylmethionin zweiwertige Kationen
Subzelluläre Verteilung	Mitochondrien	Cytoplasma
Gewebe-Verteilung	Weitverbreitet, hauptsächlich in Leber und Gehirn.	Weitverbreitet, hauptsächlich in Leber und Niere
Hemmer	Hydrazine	Katechole
Stoffwechseltätigkeit	Desaminiert fest gebundene, langsam freigesetzte, intraneurale Katecholamine	O-methyliert zirkulierende, schnell freigesetzte Katecholamine

Tab. aus J. Axelrod: Metabolism, Storage and Release of Catecholamines.

c. Abbau und Ausscheidung:

Mit Hilfe des Enzyms Katechol-O-Methyl-Transferase werden Katecholamine aus dem schnell mobilisierbaren Pool durch O-Methylierung inaktiviert. Die entstehenden Produkte Metanephrin und Nor-Metanephrin werden teilweise als solche ausgeschieden und teilweise durch die Monoaminoxidase zu Vanillin-Mandelsäure abgebaut und ausgeschieden.

Die Katecholamine des langsam mobilisierbaren Pools werden erst desaminiert und dann teils als Dihydroxymandelsäure und 3,4 - Dihydroxyphenylglykol, teilweise nachträglich durch O-Methylierung als Vanillin-Mandelsäure ausgeschieden.

Quantitative Studien des Katecholaminabbaus nach Verabreichung von Nor-Adrenalin und Nor-Metanephrin (AXELROD et al. 1958), sowie Gabe von H^3 - Adrenalin und C^{14} - Metanephrin an Ratten (KOPIN, 1960) führten zu folgenden Ergebnissen:

Nur 5 bis 8 % Katecholamine erscheinen unverwandelt im Urin.

Ca 40 % werden als Vanillinmandelsäure und 40 % als Metanephrin ausgeschieden. 7 % erscheinen als 3 - Methoxy - 4 - Hydroxy - Phenylglykolsulfat und 1.5 % als freie und konjugierte 3,4- Dihydroxymandelsäure. Innerhalb von 72 Stunden werden 95 % radioaktiver Katecholamine im Urin ausgeschieden.

Adrenalin	6.8 ± 1.5
3,4 - Dihydroxymandelsäure	
freies	0.9 ± 0.4
konjugierte	0.7 ± 0.3
Metanephrin	
freies	5.2 ± 1.1
glukuronidiertes	6.0 ± 1.5
Sulfat	29.5 ± 9.0
3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure	41.2 ± 8.4
3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykolsulfat	7.1 ± 1.4
gesamt	97.4 ± 1.4

Die verschiedenen Stoffwechselwege, der Katecholamine werden in dem Formelschema auf S. 31 zusammengefaßt dargestellt.

3. Physiologie der Katecholamine:

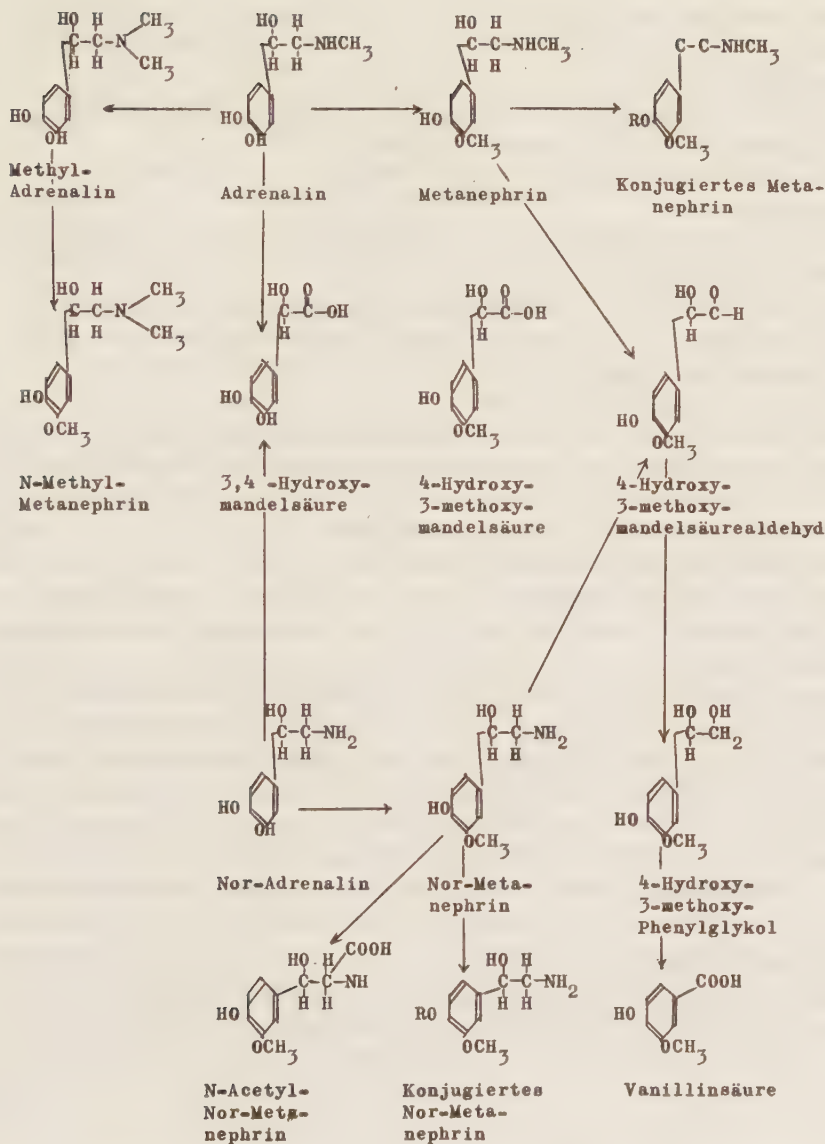
A. Organ- und Stoffwechselwirkungen:

Neben den teils gleichgerichteten, teils antagonistischen, hier nicht näher zu erörternden Wirkungen der Katecholamine auf verschiedene Organe, wie Herz und Gefäße, Muskulatur, ZNS und Niere, haben Adrenalin und Nor- Adrenalin Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel und Fettstoffwechsel.

a. Stoffwechselwirkungen des Adrenalin:

α. Wirkungen auf die Blutzuckerkonzentration und Glykogenolyse:

Adrenalin- Ausschüttung oder-Injektion führt zu einem sofortigen Blutzuckeranstieg, der innerhalb von 15 Minuten sein Maximum erreicht.



Schema aus J. AXELROD : The metabolism, storage and release of catecholamines (Stoffwechselwege von Adrenalin und Nor- Adrenalin)

Die Glukose-Konzentration im Blut ist nach 45 bis 60 Minuten wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt. (CORI, C.F. , G.T. CORI , K.W. Buchwald)

Bei einer genügend hohen Dosis kann es durch Überschreitung der Nierenschwelle zu einer Glukosurie kommen.

Parallel zur Blutzuckerkonzentration bewegt sich die Blut-Milchsäurekonzentration.

Die Minimaldosis zur Auslösung einer Hyperglykämie bewegt sich bei der Ratte um 20 mg / Kg i.v. .

Der Anstieg des Blutzuckerspiegels ist Folge eines verstärkten Glykogenabbaus in der Leber. Die hypoglykämische Reaktion hängt von dem Ausgangsglykogengehalt der Leber ab, sie ist schwächer bei einem niedrigen Glykogenvorrat. (CORI , C.F. , A.M. WELSCHE)

Die glykogenolytische Wirkung des Adrenalin beruht auf einer Aktivierung der Glykogenphosphorylase von Leber und Muskulatur . (RALL, T.W. , E.W. SUTHERLAND , J. BERTHET , - RALL , T.W. , E.W. SUTHERLAND , W.D. WOSILEIT , - SUTHERLAND, E.W. , u. C.F. CORI)

Das Enzym, das den Glykogenabbau katalysiert, liegt im Gewebe in einer inaktiven Form als Phosphorylase b vor und wird in der Leber durch eine Phosphorylasekinase und Mg^{++} - Ionen in die aktive Phosphorylase a umgewandelt.

Phosphorylase a wird durch Phosphorylasephosphatase inaktiviert.

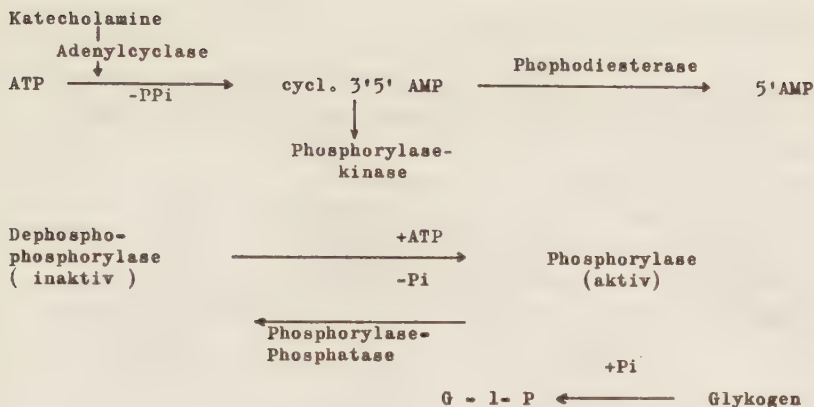
Die Phosphorylase-Aktivierung erfolgt durch ein System verschiedener Enzyme, unter denen ein Faktor, das Adenosin-3,5 - Monophosphat , auch cyclisches ϵ 3'5' - AMP genannt, eine Schlüsselstellung einnimmt.

Cyclisches AMP wurde von den beiden Arbeitsgruppen COOK-LIPKIN-MARKHAM und SUTHERLAND u. RALL 1967 identifiziert.

Ein Schema der Reaktionsfolge zur Aktivierung der Glykogenphosphorylase modifiziert nach SUTHERLAND und RALL folgt auf der nächsten Seite.

B. Beeinflussung der Glukose-Utilisation:

Sutherland fand am inkubierten Ratten-Diaphragma nach Adrenalin-Zusatz eine verstärkte Milchsäurebildung verbunden mit einem Glykogenverlust



und eine geringere Glukoseaufnahme als in Kontrollen.

Regan u. Mitarbeiter haben in vivo an Hundeherzen die Verkleinerung der arteriovenösen Differenz der Glukose-Konzentration trotz ansteigendem arteriellem Glukose-Gehalt während einer Adremalin-Infusion gemessen.

Adrenalin übt seine Wirkung auf die Glukose-Aufnahme der Zelle indirekt durch Veränderung der intrazellulären Konzentration von Intermediärprodukten des Kohlenhydratstoffwechsel aus,

Die Geschwindigkeit des Glukose-Einwärtstransportes hängt besonders von der Startreaktion des Glukose-Abbaus, der Phosphorylierung durch ATP mit Hilfe von Hexokinase ab. (GERCKEN , G.)

Adrenalin kann über eine Hemmung der Hexokinase durch Glukose-6-Phosphatase die Glukose-Aufnahme über eine erhöhte Glukose-6-Phosphat-Konzentration bei der verstärkten Glykogenolyse herabsetzen. (GROEN,J, H.v.d. GELD, R.E. BOLINGER , A.F. WILLEBRANDS- KIPNIS , D.M. , E. HELMREICH, C.F. CORI)

Die Befunde sprechen dafür, daß die Verminderung der Glukose-Utilisation eine Folgedder glykogenolytischen Wirkung des Adrenalin ist.

Im Fettgewebe stimuliert Adrenalin die Hydrolyse von Triglyceriden und führt zu einem erhöhten intrazellulären Gehalt an freien Fettsäuren und Glycerin. (GERCKEN , G.)

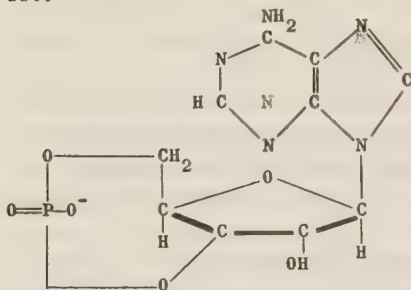
b. Wirkungsweise der Katecholamine

Aufgrund indirekter pharmakologischer Hinweise nimmt man an, daß eine Wechselwirkung zwischen Katecholaminen und spezifischen Rezeptoren der Endorgane besteht.

Man unterscheidet zwischen α - und β -Rezeptoren.

Die Wirkung auf diese Rezeptoren scheint über einen sogenannten "Zweiten Boten", das cyclische AMP, abzulaufen.

Cyclisches AMP ist ein Mononucleotid aus Adenylsäure, die mit einer Phosphatgruppe an den C - Atomen 3' und 5' des Riboseanteils verestert ist.



Adenosin-3'5' - monophosphat
(Cyclisches AMP)

Es ist gegen Säuren und Basen viel beständiger als die anderen Adenin-Ribonucleotide. Die Verbindung wurde zuerst im Rahmen der Erforschung des Wirkungsmechanismus von Adrenalin und Glukagon in der Leber iso liert. (SUTHERLAND u. RALL 1958)

Cyclisches AMP entsteht unter der Einwirkung eines Enzyms, der Adenylcyclase aus ATP .

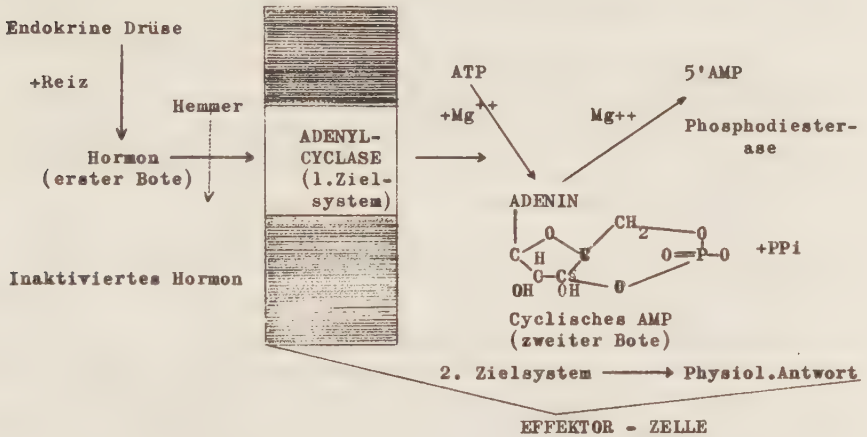
Der Abbau erfolgt ebenfalls auf enzymatischem Wege durch eine Phosphodiesterase, die es zu 5' AMP inaktiviert.

Phosphodiesterase wird durch Methylxanthine gehemmt.

Sutherland nannte das cyclische AMP einen zweiten Boten (second messenger) . In der Konzeption Sutherlands ist das in der extrazellulären Flüssigkeit befindliche Hormon der erste Bote, der mit spezifischen sogenannten Effektor-Zellen in Beziehung tritt und dort durch Kontakt mit der Adenylcyclase 3'5' - AMP aus ATP bildet.

Das cyclische AMP vermittelt dann als zweiter Bote intrazellulär die Hormoneffekte, wie z.B. eine Modifizierung der Permeabilitätsverhältnisse oder der Enzymaktivitäten.

Eine schematische Darstellung des Zwei-Boten-Systems zeigt folgende Abbildung nach E.W. SUTHERLAND u. R.BUTCHER :



Um der Tatsache, daß eine Vielzahl von Hormonen auf die Adenylcyclase wirken, gerecht zu werden, fordert ROBISON (1967) eine Unterteilung der Adenylcyclase in mindestens zwei Untereinheiten, nämlich in eine regulatorische, die von Gewebe zu Gewebe verschieden ist und eine katalytische, die für alle Gewebe identisch ist.

VI. Glukocorticoide

1. Anatomie

Glukocorticoide sind ebenso wie Mineralocorticoide und einige Sexualhormone, Hormone der Nebennierenrinde.

Die paarig angelegten, rechts dem Nierenpol, links dem oberen medialen Nierenrand anliegenden Nebennieren sind außen von einer bindegewebigen Kapsel überzogen, von der Bindegewebstrabekel in die eigentliche, aus epitheloiden Zellen bestehende Rinde ausstrahlen.

Diese ist in drei, mehr oder weniger abgrenzbare Schichten angeordnet.

Die Zona glomerulosa liegt dicht unter der Kapsel und besteht aus kleinen Zellen mit kompaktem Kern und dichtem granuliertem Plasma. Sie ist Hauptproduktionsstätte der Mineralocorticoide.

Die Zona fasciculata setzt sich aus radiär angeordneten, untereinander anastomosierenden Zellsträngen zusammen. Die Zellen sind groß und besitzen einen locker gebauten Kern. Das Cytoplasma ist reich an Lipiden, Cholesterin und Cholesterinestern.

In der Fasciculata-Schicht werden vor allem Glukocorticoide synthetisiert

Die innerste Schicht, die Zona reticularis, besteht aus lockeren, netzartig angeordneten Zellsträngen. Die Zellen sind lipoidarm und enthalten Pigmentkörnchen. Diese Zone soll vorwiegend Bildungsstätte einiger Sexualhormone sein.

Ultrastruktur der Zona fasciculata:

Nach Fixation mit Osmiumtetroxyd lassen sich in der Fasciculata-Schicht helle und dunklere Zellen unterscheiden, die dunkleren weisen eine elektronendichtere cytoplasmatische Grundsubstanz auf.

Die sehr zahlreichen Mitochondrien sind auffallend groß, ihre Cristae, die dem vesikulären Typus angehören, sind im elektronenmikroskopischen Schnitt voll von kleinen Bläschen. Im Cytoplasma liegen Lipoidtröpfchen. Man findet außerdem Gruppen von Lysosomen und multivesikulären Körperchen, die durch ihren osmiophilen Inhalt auffallen.

2. Biochemie:

a. Allgemeines über NNR - Hormone :

Die Nebennierenrindenhormone gehören ebenso wie die Hormone der Gonaden, der Placenta, das Provitamin D , das Cholesterin , die Gallensäuren und die Herzglykoside zu den Steroiden.

Diese leiten sich vom Steran, einem vollständig hydrierten Cyclopentanophenanthren , ab , welches aus drei sechsgliedrigen und einem fünfgliedrigen Ring besteht.

Die einzelnen Steroidverbindungen sind durch Doppelbindungen, Hydroxyl- und Ketogruppen, Seitenketten und anguläre Methylgruppen charakterisiert , außerdem ist ihre biologische Wirksamkeit an die sterische Struktur gebunden.

STERAN



Inzwischen sind aus tierischen Nebennieren ca. 70 Steroide isoliert worden. Beim Menschen werden vorwiegend Cortisol, Cortison und Corticosteron, Androgene und Aldosteron an das Blut abgegeben.

Neben diesen aktiven Nebennierenrindenhormonen werden im menschlichen Nebennierenvenenblut auch inaktive Vorstufen gefunden, wie z.B. Desoxycorticosteron, 17-Hydroxyprogesteron und 17-Hydroxypregnenolon .

b. Biosynthese:

Der Aufbau der Nebennierenrindenhormone wurde durch Perfusion von Nebennieren in vitro und in vivo, sowie Inkubation von Nebennierengewebschnitten und Nebennierenhomogenaten mit C^{14} -u. Tritium - markierten Vorstufen untersucht. (KAHNT , F.W. , NEHER , R.)

Ausgehend vom Acetyl -Coenzym A über Cholesterin , Pregnenolon und 17 - Hydroxypregnenolon werden die Nebennierenrindenhormone unter dem Einfluß spezifischer Enzyme, wie Desmolasen, Isomerasen, Dehydrogenasen, Hydroxylasen und Cofaktoren wie NAD und NADPH synthetisiert.

(PINCUS , G. , ROMANOFF , E.B. , STAUDINGER , H.J.)

Auch das in der Nebennierenrinde reichlich gespeicherte Cholesterin wird dort über die wichtigen Zwischenstufen Mevalonsäure und Squalen total synthetisiert. (BLOCH , K.)

Zusatz von ACTH zur Perfusionsflüssigkeit und zum Medium von Nebennierenschnitten fördert die Steroidsynthese in vitro um das fünf- bis zehnfache

Eine Darstellung der Nebennierenrindenhormonsynthese gibt die Abbildung auf S. 39

c. Transport:

25 % des Cortisols und Corticosterons sind an Erythrocyten absorbiert. Von dem im Plasma befindlichen Cortisol sind 90 % an Transcortin, ein Globulin, auch corticosteroid binding globulin genannt, (CBG) gebunden. (SANDBERG , A.A. , SLAUNWHITE, W.R. jr.)

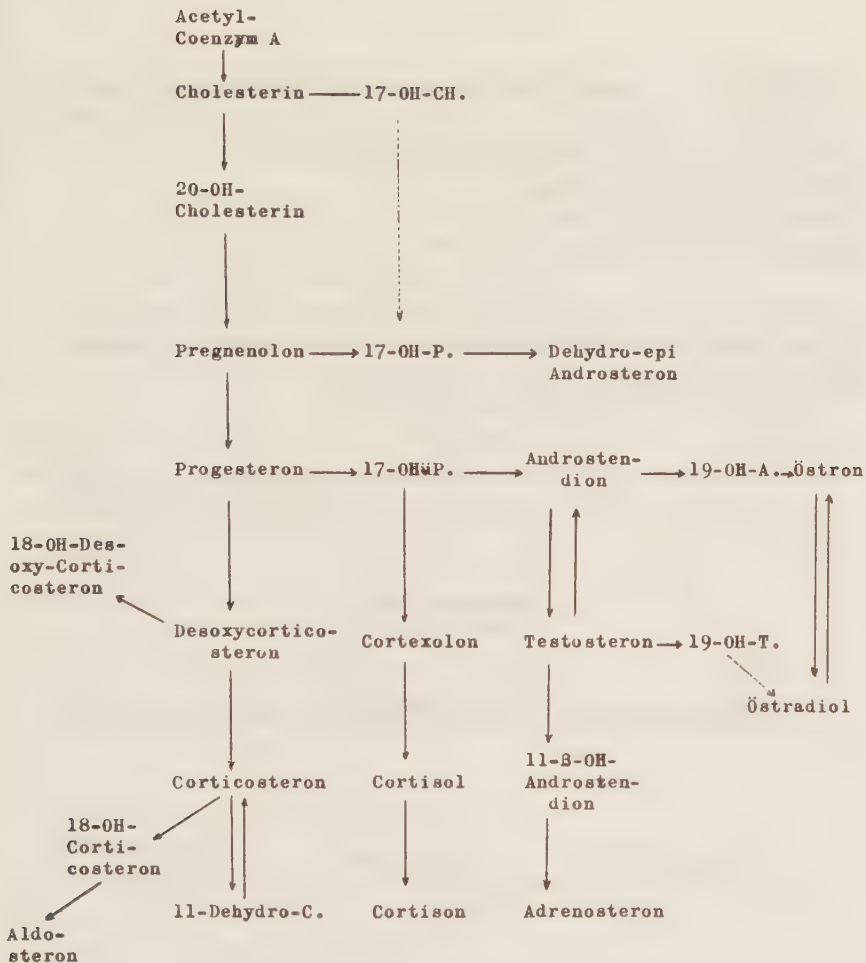
Dieses Globulin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 52000 . Transcortin hat für Plasmacortisol eine Sättigungskapazität von 20 μ g / 100 ml. Bei höherer Konzentration zeigt der Anteil des freien Plasma-Cortisols auf 20 bis 30 % an, das restliche Cortisol wird an Albumine gebunden. (DAUGHADAY, W.H. , A.B. EISENSTEIN, MARIZ , I.K.)

Neben Cortisol und Corticosteron wird auch Desoxycorticosteron an Transcortin gebunden. Die Konzentration und Bindungskapazität von Transcortin sind unabhängig von ACTH, weshalb es unter ACTH - Stimulation der Nebenniere zu einem relativ stärkeren Anstieg des freien Plasma-Cortisols kommt.

d. Abbau und Ausscheidung der NNR - Hormone

Die Inaktivierung der Nebennierenrindenhormone spielt sich vorwiegend in der Leber ab. Die Umbaureaktionen in anderen Organen, wie sie z.B. an Fibrocyten-Kulturen und am eviscerierten Tier nachgewiesen wurden, spielen quantitativ keine Rolle.

Cortisol wird enzymatisch umgebaut. Etwa 1 % wird unverändert im Urin ausgeschieden.

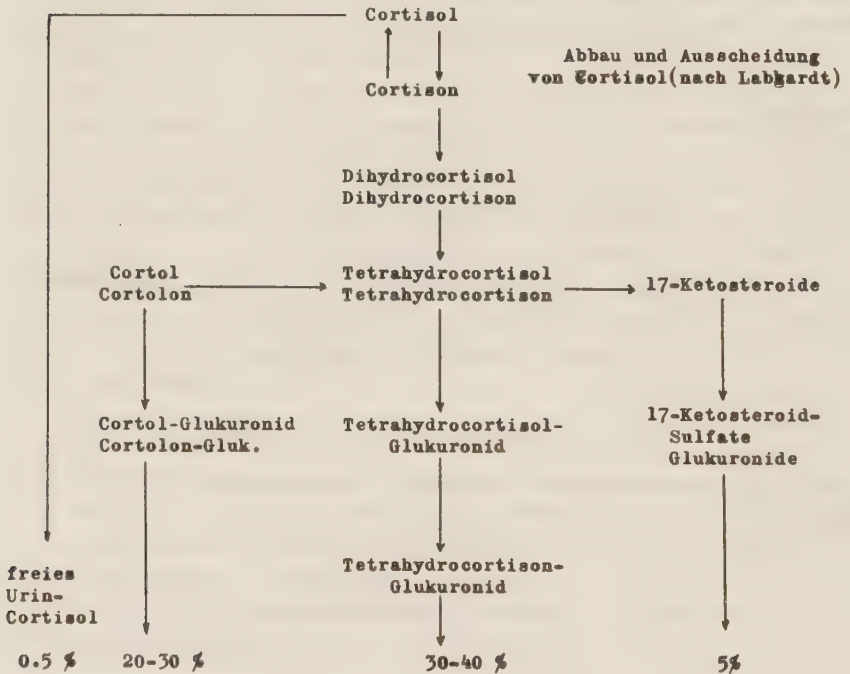


D I E
N E B E N N I E R E N -
R I N D E N H O R M O N - S Y N T H E S E

Die Reihenfolge der Umbauvorgänge sieht meistens folgendermaßen aus:

1. Reduktion der Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 .
2. Reduktion der 3 - Ketogruppe
3. Reduktion der 20 - Ketogruppe
4. Abspaltung der Seitenkette an C_{17}

Etwa 40 bis 50 % der Corticoide werden bis Stufe 2 , weitere 20 bis 30 % bis Stufe 3 abgebaut. Der Abbau des Cortisols und seine Ausscheidung ist in der folgenden Abbildung demonstriert.



Während der unter der Wirkung einer 11- β -Dehydrogenase vorstattengehende Übergang von Cortisol in Cortison reversibel ist, ist die mit Hilfe der 5 α - und 5 β -Reduktasen zustandekommende Reaktion :



irreversibel. Die zweite Reaktion, die durch Reduktion der 3- Ketogruppe zu den Tetrahydroverbindungen führt, ist wiederum reversibel.

Tetrahydrocortisol und Tetrahydrocortison werden einmal durch Reduktion der 20 - Keto - Gruppe zu Cortol und Cortolon abgebaut, zum anderen in 17 - Ketosteroiden umgebaut, indem die Seitenkette abgesprengt wird.

Die reduzierten Metaboliten werden glukuronidiert und in geringem Maße auch mit Schwefel und Phosphorsäure konjugiert und im Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt im Plasma beim Menschen für Cortisol durchschnittlich 110 Minuten für Corticosteron 90 Minuten.

Prednison und Prednisolon haben fast doppelt so lange Halbwertszeiten, auch eine Halogenierung in Stellung 9 verzögert den Abbau.

Dadurch wird wenigstens teilweise die verstärkte Aktivität der fluorierter und dehydrogenierten Steroide erklärt.

(ISSELBACHER, K.J., SAMUELS, E.T., BERLINER, J.L., DOUGHERTHY, T.H.F., DORFMAN, R.I., MIGEON, C.I., SANDBERG, A.A., DECKER, H.A., SMITH, D.F., PAUL, A.C.)

3. Physiologie

a. Steuerung:

„Die Regulation der Cortisol- und Corticosteron- Konzentration erfolgt durch einen geschlossenen Reglerkreis mit negativer Rückkopplung und variabler Einstellung.“ (YATES, 1962)

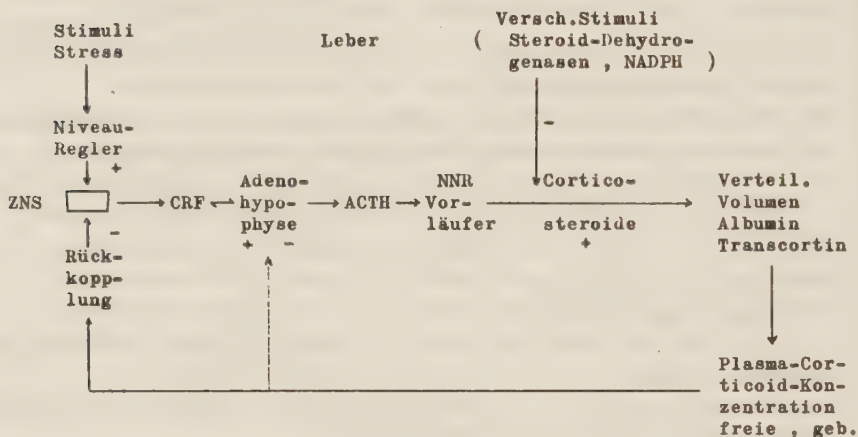
Die Adenohypophyse wird durch ein Neurohormon des Hypothalamus (CRF = Corticotropin releasing factor) zur Ausschüttung von Corticotropin stimuliert. Dieses führt zur vermehrten Produktion und Sekretion von Cortisol durch die Nebennierenrinde.

Bei Erreichen eines bestimmten Plasma- Cortisol- Spiegels wird die CRF - Sekretion im Hypothalamus gebremst.

Nach Absinken der Plasma-Cortisol- Konzentration infolge Abbau

in der Leber hört die Hemmwirkung auf den Hypothalamus auf, der wiederum über CRF eine erneute ACTH - Ausschüttung bewirkt.

Die folgende Abbildung zeigt dieses Reglersystem :



Das Hypothalamus-Hypophysen-NNR -System als geschlossener Regelkreis mit variabler Einstellung (vereinfacht nach YATES und URQUART 1962)

b. Stoffwechselwirkungen der Glukocorticoide:

Wie bereits eingangs erwähnt, lassen sich die physiologisch wichtigen NNR-Hormone nach ihrer Wirkung in drei Gruppen einteilen:

Hormone mit Wirkung auf den Na- und K- Haushalt (Mineralocorticoide)

Hormone mit Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Eiweiß- Stoffwechsel, Verbindungen mit männlicher Sexualhormonwirkung.

Hier interessieren vor allem die Stoffwechselwirkungen der Glukocorticoide.

I. Extrahepatische Wirkungen:

Kurze Zeit nach Injektion von Cortisol tritt bei adrenaletomierten Nüchtern- Ratten eine Erhöhung des Blut-Glukose- und Lactatspiegels auf, der gefolgt ist von einem Anstieg des Leberglykogens. (nach 2 bis 4 Stunden) (GLENN, E.M., B.J. BOWMAN, R.B. BAYER, C.E. MEYER)

Nach Untersuchungen von Glenn und Mitarbeitern scheint die Größe der glykogenetischen Antwort vom Umfang der Verfügbarkeit freier Glukose

abzuhängen, denn bei gleichzeitiger Verabreichung von Glukose und Lactat setzt die Glykogenese früher und in größerem Ausmaß ein. Letztere bleibt aus, bei Cortisol-Injektion in die Pfortader, was ein Beweis für die extrahepatische Wirkung des Cortisols sein dürfte.

Im Fettgewebe verringert Cortisol die Oxydation von Glukose und ihre Umwandlung in Fettsäuren. (HAUSBERGER , F.X.)

II. Intrahepatische Wirkungen:

Ashmore und Mitarbeiter (ASHMORE, J., F. STRICKER, W. C. LOVE u. G. KILSHEIMER) fanden an Wistar-Ratten nach Injektion von Cortisol und gleichzeitiger Gabe von markierter Glukose eine Erhöhung des Leber-Glykogens um das 1.5 - fache nach 30 bis 90 Minuten. Die gleiche Wirkung hatte Lactat in verhältnismäßig hoher Dosierung.

Diese Befunde wurden bestätigt durch Untersuchungen von Henning und Mitarbeitern (HENNING, H. V. , I. SEIFFERT, W. SEUBERT) die nach oraler Gabe von Cortisol an Nüchternratten bereits zwei Stunden nach Applikation einen Anstieg des Glukose-6-Phosphat-Gehaltes und der Pyruvat-Carboxylase-Aktivität nachweisen konnten.

Der Schluß, daß die Leber unter Cortisol-Einwirkung über ein größeres Angebot an C_3 - Körpern verfügt, liegt nahe.

Eine der hervorstechendsten Wirkungen der Glukocorticoide ist die Steigerung des Protein-Katabolismus. Zahlreiche Untersuchungen lassen auf eine vermehrte Neubildung von Kohlenhydraten aus Eiweiß nach Glukocorticoid-Verabreichung schließen:

Zweimal täglich 0.25 mg Cortisol verursacht bei Wistar-Ratten einen kontinuierlichen Anstieg der Stickstoff- Kreatinin und Phosphat-Ausscheidung. (IZZO , J. L. , ST. R. GLASSNER)

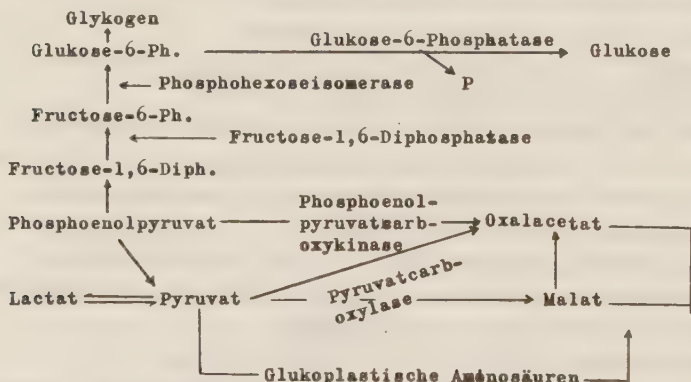
Eine Erhöhung der Aktivität verschiedener Enzyme , die die Umwandlung von Aminosäuren in Glukose und Glykogen katalysieren, konnte nach Applikation von Cortisol nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, ist erstens ein Aktivitätsanstieg der Pyruvatcarboxylase zu verzeichnen, der die Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat und damit all der glukoplastischen Aminosäuren beschleunigen könnte, die Pyruvat zu liefern imstande sind.

Zweitens haben Shrago und Mitarbeiter (SHRAGO, E., A. H. LARDY, R. C. NORDLIE, D. O. FOSTER) nach längerdauernder Behandlung nebennieren-

loser Ratten mit Cortisol eine Erhöhung der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Aktivität auf das dreifache des Ausgangswertes festgestellt. Sie fanden damit eine mögliche Ursache auch für die Beschleunigung der Reaktion Oxalacetat $\longrightarrow$ Phosphoenolpyruvat und die beschleunigte Kohlenhydratneubildung aus denjenigen Aminosäuren, die direkt über die Oxalacetat-Anschluß an die Glukogenese gewinnen.

Weitere Fermente haben sich als glukocorticoidabhängig erwiesen. Deutliche Aktivitätsanstiege nach Cortisolzufuhr wurden bei den Fermenten Fructose-1,6-Diphosphatase, Phosphohexoseisomerase und Glukose-6-Phosphatase nachgewiesen.

Die folgende Abbildung gibt eine schematische Darstellung der Glukose- und Glykogenresynthese aus Pyruvat, Lactat und glukoplastischen Aminosäuren. (Abbildung n. H. Schrieffers: Einfluß von Steroid-Hormonen auf den Kohlenhydratstoffwechsel.)



Glukocorticoide haben auch Wirkungen auf die Gewebe (Bindegewebe, Muskulatur, Lymphatisches Gewebe, Blut Nervensystem, Darm und Kreislauforgane) deren Schilderung hier zu weit führen würde.

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt.

EXPERIMENTELLER TEIL :

I. Methodik

Untersucht wurde die Wirkung der Hormone Adrenalin und Prednisolon (Ultracorten H) in einer Dosierung von 200 μ bzw. 5 mg / Kg Körpergewicht.

Als Versuchstiere dienten 100 g schwere Wistar-Ratten, die einer 8 - stündigen Nahrungskarenz unterzogen worden waren.

Gemessen wurde die Konzentration der freien und gebundenen Serum-Glukuronsäure sowie des Blutzuckerspiegels.

Für jedes Hormon standen 9 Ratten zur Verfügung, von denen je ein Drittel 10 , 30 und 60 Minuten nach intraperitonealer Injektion der in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelösten Hormone getötet wurde.

Um von normalen physiologischen Verhältnissen ausgehen zu können, stellten wir in den drei Versuchsserien den jeweils sechs hormon-behandelten Ratten drei sogenannte Normalratten gegenüber, denen 1 ml physiologische Kochsalzlösung ohne Hormonzusatz injiziert wurde.

Den 10 , 30 und 60 Minuten nach Injektion getöteten Ratten wurde vorsichtig Blut aus der Vena jugularis entnommen. Dieses wurde 1 bis 2 Stunden danach zentrifugiert und somit das Serum gewonnen.

Der Gehalt an freier und proteingebundener Serum-Glukuronsäure wurde nach der von Tollens beschriebenen und von Heyde modifizierten Methode bestimmt.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der Methode von Hagedorn-Jensen.

II. Technik der Bestimmung

Glukuronsäurebestimmung nach Tollens (modifiziert nach Heyde)

- a. Reagenzien:
- aqua dest.
 - 10 % ige Natriumwolframat - Lösung
 - 2/3 n Schwefelsäure
 - 1 n Salzsäure
 - 0.2 % ige Naphtoresorzin-Lösung
(= 0.4 g Naphtoresorzin auf 200 ml Aqua dest.)
 - Konz. Salzsäure
 - 95 % iger Alkohol (Äthylalkohol)
 - Peroxydfreier Äther
 - Natriumsulfat

b. Ausführung:

1. Eiweißgebundene Glukuronsäure im Serum:

- 0.2 ml Serum wurden mit
- 1.2 ml aqua dest. bei gutem Mischen verdünnt, (Eiweiß in aqua dest. geträufelt)
- 0.2 ml 10 % ige Natriumwolframatlösung zugesetzt.
- Nach einigen Minuten wurde zentrifugiert.
- (im Überstand befand sich die nicht proteingebundene Glukuronsäure)
- Das Sediment wurde mit
- 0.5 ml 2/3 n Schwefelsäure gewaschen und erneut zentrifugiert, sodann bei 110° C im Hitzeschrank getrocknet.
- Nach Zugabe von
- 2.0 ml 1 n Salzsäure wurde 4 Stunden im zugeschmolzenen Röhrchen bei 110° C erhitzt.
- Danach wurde die Farbreaktion mit Naphtoresorzin angestellt.

2. Naphtoresorzinreaktion

(zur Bestimmung der freien und gebundenen Serum - Glukuronsäure)

- 2 ml der zu untersuchenden Lösung wurden mit
 - 2 ml Naphtoresorzin und
 - 2 ml Konzentrierter Salzsäure 30 Minuten in einem kochenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gekühlt und nach 5 Minuten
 - 2 ml 96 %-iger Alkohol dazugegeben.
- Das Gemisch wurde in einem Scheidetrichter zunächst mit
- 10 ml dann mit
 - 5 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherextrakte vereinigt, auf
 - 15 ml Äther aufgefüllt und danach mit ein paar Spatelspitzen wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Die Extinktion der wasserfreien ätherischen Lösung wurde bei 580 $m\mu$ gemessen. Die entsprechenden Glukuronsäurewerte konnten von einer Eichkurve abgelesen werden, die bei jeder Versuchsreihe nach Bestimmung geeigneter Eichwerte aus Glukuronsäurelacton hergestellt wurden.

Zur Herstellung einer Stammlösung wurde 0.4 g reinstes Glukuronsäurelacton in 100 ml aqua dest. gelöst. (400 γ / ml)

Durch weitere Verdünnung dieser Stammlösung wurden Eichwerte zwischen 2.5 und 400 γ / ml hergestellt.

3. Glukosebestimmung nach Hagedorn-Jensen

- a. Reagenzien:
- 0.45 %-ige Zinksulfatlösung
 - 0.1 n Natronlauge
 - 0.005 n Kaliumferricyanid -Lösung
 - 0.25 %-ige Zinksulfat-Kochsalz-Kalijodid
Lösung
 - 3 %-ige Essigsäure
 - 1 %-ige Stärkelösung

b. Ausführung

- 0.1 ml Blut werden in
- 5.0 ml 0.45 %-iger Zinksulfat-Lösung eingeblasen. Nach Zugabe von
- 1.0 ml 0.1 n Natronlauge wird 5 Minuten in kochendem Wasserbad erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und zweimal mit
- 3.0 ml heißem aqua dest. ausgespült.
Zum Filtrat gibt man
- 2.0 ml 0.005 n Kaliumferricyanid und kocht abermals 15 Minuten.
Nach vollständiger Abkühlung setzt man
- 2.0 ml Zinksulfat-Kochsalz-Kaliumjodid - Mischung und
- 2.0 ml 3 %-ige Essigsäure zu, sowie
- 2 Tropfen Stärkelösung
und titriert nach vollständigem Abkühlen mit
0.005 n Thiosulfat bis zum Verschwinden der blauen Farbe.
Zur größeren Genauigkeit bestimmten wir drei Leerwerte,
um die Eigenreduktionsfähigkeit der Reagenzien in Betracht
ziehen zu können.
Die Leerwerte zogen wir später von den Glukosewerten ab.

III. E r g e b n i s s e

1. Blutzuckerbestimmung

A. 10 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung:

Normalratten

R ₁	a.	1.5	b.	1.47	1.485	
R ₂	a.	1.47	b.	1.48	1.475	1.5
R ₃	a.	1.54	b.	1.52	1.53	

$$1.50 = 59 \text{ mg\%}$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	1.2	b.	1.10	1.15	
R ₅	a.	1.14	b.	1.24	1.19	1.17
R ₆	a.	1.10	b.	1.26	1.18	

$$1.17 = 117 \text{ mg\%}$$

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	1.36	b.	1.12	1.24	
R ₈	a.	1.02	b.	1.49	1.27	1.307
R ₉	a.	1.50	b.	1.32	1.41	

$$1.307 = 94 \text{ mg\%}$$

B. 30 Minuten der Hormoneinwirkung

Normalratten

R ₁	a.	1.48	b.	1.50	1.49	
R ₂	a.	1.46	b.	1.52	1.49	1.50
R ₃	a.	1.54	b.	1.48	1.51	

$$1.50 = 59 \text{ mg\%}$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	1.36	b.	1.28	1.32	
R ₅	a.	1.30	b.	1.20	1.25	1.28
R ₆	a.	1.34	b.	1.22	1.28	

$$1.28 = 98 \text{ mg\%}$$

Ultracorten H -Ratten

R ₇	a.	1.54	b.	1.54	1.54	
R ₈	a.	1.48	b.	1.60	1.54	1.54
R ₉	a.	1.47	b.	1.58	1.53	

$$1.54 = 54 \text{ mg\%}$$

C. 60 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung

Normalratten:

R ₁	a.	1.55	b.	1.30	1.425	
R ₂	a.	1.38	b.	1.25	1.315	1.34
R ₃	a.	1.42	b.	1.16	1.29	

$$1.34 = 88 \text{ mg\%}$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	1.40	b.	1.28	1.34	
R ₅	a.	1.12	b.	1.23	1.175	1.29
R ₆	a.	1.42	b.	1.30	1.36	

$$1.29 = 96 \text{ mg\%}$$

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	1.45	b.	1.35	1.40	
R ₈	a.	1.42	b.	1.21	1.32	1.35
R ₉	a.	1.48	b.	1.22	1.35	

$$1.35 = 86 \text{ mg\%}$$

II. Bestimmung der gebundenen Glukuronsäure:

A. 10 Minuten Dauer der H^1 Hormoneinwirkung

Normalratten

R ₁	a. 0.052	b. 0.044	0.048	
R ₂	a. 0.046	b. 0.05	0.048	0.0453
R ₃	a. 0.04	b. 0.04	0.04	

$$0.0453 = 2.5 \text{ mg\%}$$

Adrenalinratten

R ₄	a. 0.042	b. 0.042	0.042	
R ₅	a. 0.045	b. 0.052	0.0485	0.042
R ₆	a. 0.033	b. 0.037	0.035	

$$0.042 = 2.4 \text{ mg\%}$$

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a. 0.038	b. 0.039	0.0385	
R ₈	a. 0.034	b. 0.042	0.038	0.0465
R ₉	a. 0.052	b. 0.072	0.062	

$$0.0465 = 2.6 \text{ mg\%}$$

B. 30 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung

Normalratten

R ₁	a.	0.035	b.	0.045	0.04	
R ₂	a.	0.034	b.	0.034	0.034	0.036
R ₃	a.	0.03	b.	0.044	0.037	

$$0.036 = 2.35 \text{ mg\%}$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	0.048	b.	0.08	0.064	
R ₅	a.	0.04	b.	0.048	0.044	0.052
R ₆	a.	0.044	b.	0.05	0.047	

$$0.052 = 3.2 \text{ mg\%}$$

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	0.032	b.	0.04	0.036	
R ₈	a.	0.039	b.	0.042	0.0405	0.0365
R ₉	a.	0.03	b.	0.038	0.034	

$$0.0365 = 2.35 \text{ mg\%}$$

C. 60 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung:

Normalratten

R ₁	a.	0.03	b.	0.028	0.029
R ₂	a.	0.02	b.	0.02	0.02 0.022
R ₃	a.	0.02	b.	0.015	0.0175

0.022 = 1.15 mg%

Adrenalinratten

R ₄	a.	0.025	b.	0.022	0.0235
R ₅	a.	0.042	b.	0.032	0.037 0.028
R ₆	a.	0.022	b.	0.025	0.0235

0.028 = 1.6 mg%

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	0.026	b.	0.024	0.025
R ₈	a.	0.042	b.	0.022	0.032 0.028
R ₉	a.	0.025	b.	0.028	0.0265

0.028 = 1.6 mg%

III. Bestimmung der freien Glukuronsäure

A. 10 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung

Normalratten

R ₁	a.	0.04	b.	0.036	0.038	
R ₂	a.	0.042	b.	0.026	0.034	0.033
R ₃	a.	0.028	b.	0.028	0.028	

$$0.033 = 1.9 \text{ mg \%}$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	0.038	b.	0.036	0.037	
R ₅	a.	0.032	b.	0.03	0.031	0.0337
R ₆	a.	0.032	b.	0.033	0.0325	

$$0.0337 = 1.95 \text{ mg \%}$$

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	0.042	b.	0.032	0.037	
R ₈	a.	0.038	b.	0.054	0.046	0.042
R ₉	a.	0.048	b.	0.038	0.043	

$$0.042 = 2.4 \text{ mg \%}$$

B. 30 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung

Normalratten

R ₁	a.	0.04	b.	0.033	0.0365	
R ₂	a.	0.022	b.	0.027	0.0245	0.0275
R ₃	a.	0.02	b.	0.024	0.022	

$$0.0275 = 1.7 \text{ mg } \%$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	0.033	b.	0.036	0.0345	
R ₅	a.	0.015	b.	0.031	0.023	0.027
R ₆	a.	0.025	b.	0.0215	0.023	

$$0.027 = 1.35 \text{ mg } \%$$

Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	0.023	b.	0.029	0.026	
R ₈	a.	0.029	b.	0.03	0.0295	0.0288
R ₉	a.	0.031	b.	0.031	0.031	

$$0.0288 = 1.9 \text{ mg } \%$$

C. 60 Minuten Dauer der Hormoneinwirkung

Normalratten

R ₁	a.	0.032	b.	0.024	0.028	
R ₂	a.	0.026	b.	0.026	0.027	0.0272
R ₃	a.	0.028	b.	0.025	0.0265	

$$0.0272 = 1.5 \text{ mg } \%$$

Adrenalinratten

R ₄	a.	0.032	b.	0.03	0.031	
R ₅	a.	0.044	b.	0.046	0.045	0.037
R ₆	a.	0.035	b.	0.035	0.035	

$$0.037 = 2.0 \text{ mg } \%$$

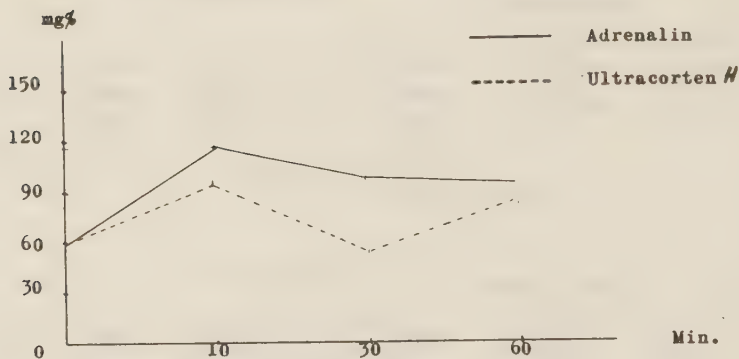
Ultracorten H - Ratten

R ₇	a.	0.014	b.	0.038	0.034	
R ₈	a.	0.025	b.	0.025	0.025	0.0305
R ₉	a.	0.035	b.	0.03	0.0325	

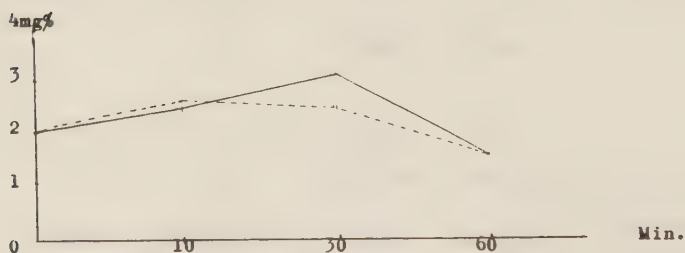
$$0.0305 = 1.65 \text{ mg } \%$$

Schematische Darstellung der Blutzuckerwerte sowie der Konzentration der freien und gebundenen Glukuronsäure 10 , 30 und 60 Minuten nach Adrenalin- bzw. Ultracorten H - Injektion:

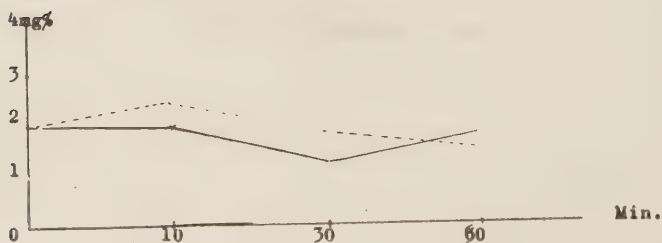
1. Blutzuckerwerte



2. Gebundene Glukuronsäure



3. Freie Glukuronsäure

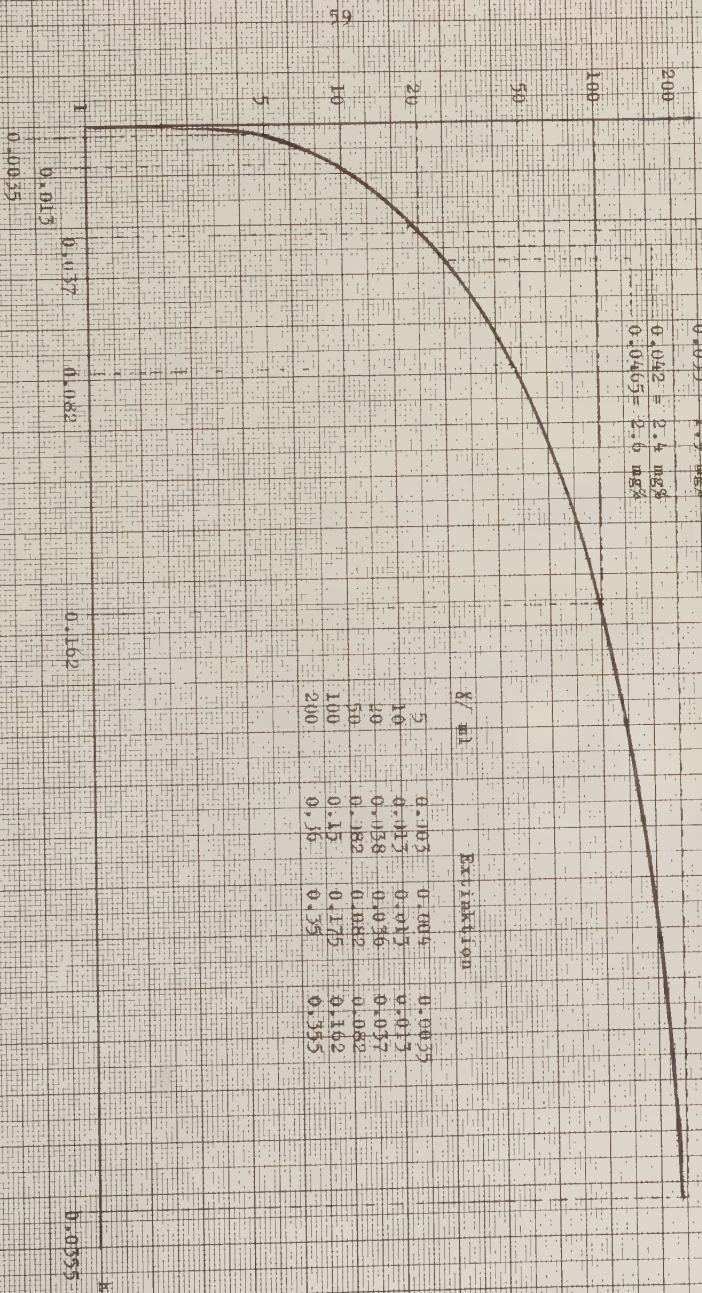


g/ml

0.037 = 2.0 mg%
0.033 = 1.9 mg%

0.042 = 2.4 mg%
0.0405 = 2.6 mg%

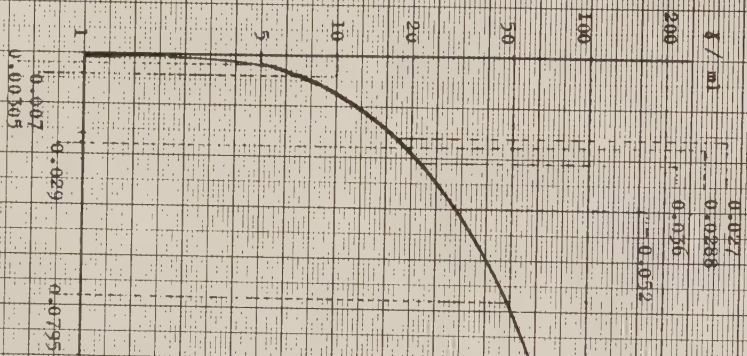
Freie und gebundene Glukuronsäure
10 Minuten nach Hormoninjektion



Extraktion

0.0355

Freie und gebundene Oithkaronsäure
30 Minuten nach Hormoninjektion



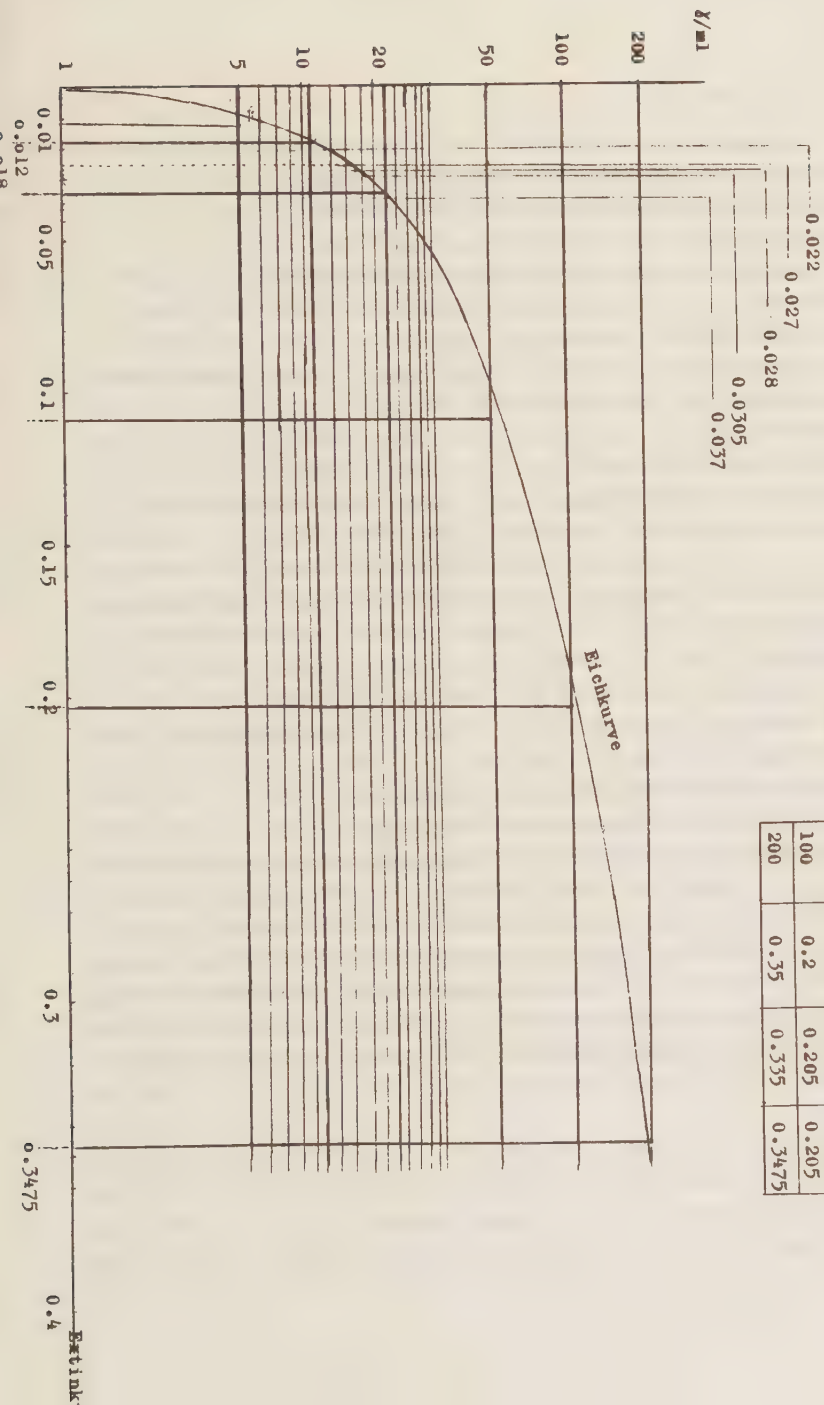
g / ml	Extraktion		
5	0.031	0.095	0.06705
10	0.006	0.018	0.007
20	0.028	0.03	0.029
50	0.075	0.094	0.0795
100	0.16	0.185	0.172
200	0.32	0.31	0.315

Extraktion

FREIE UND GEBUNDENE GLUKURONSÄURE 60 MINUTEN NACH HORMONINJEKTION

Eich-
werte

5	0.012	0.012	0.012
10	0.018	0.018	0.018
20	0.038	0.035	0.0355
50	0.096	0.122	0.109
100	0.2	0.205	0.205
200	0.35	0.335	0.3475



IV. Methodenkritik

Die mangelnde Substratspezifität der Naphtoresorzin-Reaktion kann sich bei der Glukuronsäurebestimmung nachteilig auswirken, ein 30 - facher Glukoseüberschuß erhöht nach HEYNS und KELCH den Glukuronsäurewert um 9 % .(HEYNS , K. , C.KELCH)

Geringfügige Unterschiede in den Ausführungsbedingungen können unterschiedliche Eichkurven liefern, deswegen müssen bei jeder Versuchsreihe Eichwerte bestimmt werden.

Nach BREUER betragen die Abweichungen unter standartisierten Versuchsbedingungen im allgemeinen nicht mehr als 5 bis 10 % .

(BREUER , H.)

Die Reduktionsmethoden umfassen nicht nur Glukose sondern auch andere reduzierende Substanzen, wie z.B. Sulphydrilverbindungen, Harnsäure , Fruktose, Galaktose und Ascorbinsäure.

Die mit der Hagedorn-Jensen - Methode bestimmten Blutzuckerwerte liegen beim Stoffwechselgesunden je nach Autor um durchschnittlich 12 bis 28 % höher als die Werte der sogenannten wahren Glukose.

(BREUER , H.)

Die nach SCHMIDT angegebene Fehlerbreite von 7 % (SCHMIDT , F.H.) dieser Methode läßt sich durch Dreifachbestimmungen auf etwa 1 bis 2 % reduzieren. (BREUER , H.)

Wir führten Zweifachbestimmungen durch.

Die mit der Hormoninjektion verbundene Zuführung einer relativ großen Flüssigkeitsmenge (1 ml) muß eine Plasma - bzw. Blutverdünnung und damit auch eine artefizielle Herabsetzung der Serum-Glukuronsäure - und Blutglukosekonzentration hervorrufen.

Diese dürfte nach vollständiger Resorption der zugeführten Flüssigkeit durch das Peritoneum unter Zugrundelegung eines Gesamtvolumens von 10 % des Körpergewichts und eines Hämatokrits von 40 % bei 100 g schweren Ratten im Plasma ca. 12.5 % , im Blut ca. 8 % betragen.

V. Diskussion

Die in unseren Versuchen ermittelten Blutzuckerspiegel der Nüchternratten bewegen sich unter Berücksichtigung des Verdünnungseffektes mit Werten zwischen 63,5 mg% (59 mg% + 8 %) und 95 mg% (88 mg% + 8%) im Bereich der in der Literatur angegebenen Normalwerte. (SOMOGIY)

Auch die Reaktion des Blutzuckers nach der Hormoninjektion liegt in der gleichen Größenordnung, wie sie von verschiedenen Autoren gefunden wurde.

Nach C.F. CORI und K.W. BUCHWALD führt Adrenalin , wie bereits ausgeführt, zu einem sofortigen Blutzuckeranstieg, der innerhalb von 15 Minuten sein Maximum erreicht und nach 45 bis 60 Minuten wieder auf den Ausgangswert zurückkehrt. Der Anstieg des Blutzuckers ist nach CORI und WELSCH Folge eines verstärkten Glykogen-Abbaus in der Leber. (CORI , C.F. , A.M. WELSCH)

Auch nach Injektion von Cortisol tritt bei adrenaletomierten Nüchternratten nach kurzer Zeit eine Erhöhung des Blut-Glukosespiegels auf, der gefolgt ist von einem Anstieg des Leber-Glykogens. (GLENN , E.M. , B.J. BOWMANN , R.B. BAYER , C.E. MEYER)

Unsere Blutzuckerwerte wiesen nach Adrenalin - und nach Ultracorten H - (Prednisolon) Injektion einen deutlichen Anstieg über die Nüchternwerte auf , der nach etwa 10 Minuten sein Maximum erreichte.

Demnach besteht an der Stoffwechselwirksamkeit der applizierten Hormone bei der gewählten Dosierung von 200 μ bzw. 5mg / Kg Körpergewicht kein Zweifel.

Die Konzentrationen der freien und gebundenen Glukuronsäure lagen bei den nicht hormonbehandelten Nüchternratten ebenfalls im Bereich der von verschiedenen Autoren angegebenen Normalwerte:

Nach unseren Ergebnissen schwankt die freie Glukuronsäure zwischen 1.58 mg% (1.4 mg% + 12.5 %) und 2.14 mg% (1.9 mg% + 12.5 %) , die gebundene bewegt sich zwischen 1.35 mg% (1.2 + 12.5 %) und 2.82 mg% (2.5 mg% + 12.5 %) .

DEICHMANN und DIERKER fanden im Serum oder Plasma von Mensch, Kaninchen oder Ratte Werte zwischen 0.4 und 2.5 mg% . (DEICHMANN , W.B. , M.DIERKER)

Nach SÜDHOF liegen die Konzentrationen im Serum zwischen 1.3 und 2.29 mg% . RATISH und BULLOWA fanden im Oxalatblut einen Mittelwert von 7.5mg%

(RATISH , H.D., J.G.M.BULLOWA) mit individuellen Schwankungen zwischen 5 und 9 mg% und FISHMAN u. Mitarb. mit einer teilweise geänderten Methodik Werte zwischen 3 und 8 mg% und einen Mittelwert von 6 mg%. (W.H.FISHMAN, M.SMITH, D.B. THOMPSON , C.D.BONNER, S.D.KASDON , F. HOMBURGER)

Beim Vergleich mit den von den letztgenannten Autoren ermittelten Werten ist zu berücksichtigen, daß diese Oxalat-Blut verwendeten und im Plasma bzw. Serum nur etwa $1/3$ der Glukuronsäure des Blutes vorliegen. (S.HOLLMANN , E.WILLE)

Wie bereits erwähnt, ist das erste aus der Glykogenolyse hervorgehende Substrat Glukose-1-Phosphat, welches die Ausgangsstufe derjenigen Reaktionen darstellt, die zur Kopplung an Glukuronsäure führen.

Ein deutlicher Anstieg der Glukuronsäure nach Adrenalin-Zufuhr , wie man ihn sich aus der glykogenolytischen Wirkung dieses Hormones erklären könnte, ist in unseren Versuchen nicht zu verzeichnen.

Zwar ist eine geringfügige Vermehrung der gebundenen Glukuronsäure 30 Min. nach Hormoninjektion sichtbar, ein Hormoneffekt ist jedoch aufgrund dieser geringgradigen Abweichung nicht erwiesen.

Die gefundenen Differenzen sind eher auf das nicht völlig homogene Tiermaterial und die nicht sehr spezifische Glukuronsäuremethodik zurückzuführen.

Aufgrund einiger Stoffwechselwirkungen der Glukocorticoide , die zu einem Konzentrationsanstieg verschiedener Ausgangssubstanzen der Glukuronidierung führen, wäre auch eine Erhöhung der Glukuronsäure-Konzentration nach Applikation von Glukocorticoiden denkbar.

Wie bereits aufgeführt, tritt z.B. kurze Zeit nach Injektion von Cortisol bei adrenaletomierten Nüchternratten eine Erhöhung des Blut-Glukosespiegels auf, der gefolgt ist von einem Anstieg des Leber-Glykogens.

(GLENN , E.M. , B.J. BOWMANN , R.B. BAYER , C.E. MEYER)

ASHMORE u. Mitarb. fanden an Wistar-Ratten nach Injektion von Cortisol eine Erhöhung des Leber-Glykogens um das 1.5 fache nach 30 bis 90 Minuten, HENNING u.Mitarb. konnten einen Anstieg des Glukose-6-Phosphat-Gehaltes nachweisen.

Ein Glukuronsäureanstieg nach Injektion pharmakologisch wirksamer Ultracorten H - Dosen ist jedoch aus unseren Versuchsergebnissen nicht ersichtlich.

Die Ergebnisse unserer Experimente zeigen demnach, daß eine Beeinflussung des Glukuronsäurestoffwechsels im Sinn einer Erhöhung der Serum-Glukuronsäurekonzentration durch Zufuhr der Hormone Adrenalin und Ultracorten H nicht erfolgt.

VI. Zusammenfassung

Zur Klärung der Frage, ob physiologische, blutzuckerwirksame Dosen der Hormone Adrenalin und Ultracorten H einen Einfluß auf den Serum-Spiegel der freien und gebundenen Glukuronsäure ausüben, wurden Bestimmungen des Blutzuckers, sowie der freien und gebundenen Serum- Glukuronsäure an 100 g schweren, nüchternen Wistar-Ratten 10 , 30 und 60 Minuten nach intraperitonealer Injektion von Adrenalin und Ultracorten H durchgeführt.

Im theoretischen Teil der Arbeit wird zunächst die Bedeutung der Glukuronsäure als Entgiftungssubstanz erörtert, sowie auf die Glukuronidierungsprozesse und die mit ihnen in Verbindung stehenden Stoffwechselvorgänge eingegangen.

Später werden vor allem Biochemie und Physiologie der genannten Hormone behandelt und die zwischen Hormonstoffwechsel und der Glukuronidierung bestehenden Beziehungen herausgearbeitet.

Es folgt im experimentellen Teil nach Beschreibung der Versuchsmethoden und Bestimmungstechniken die Diskussion der Ergebnisse, die zeigen, daß der Glukuronsäurestoffwechsel im Sinne einer Veränderung der Serum-Glukuronsäurekonzentration durch Zufuhr der Hormone Adrenalin und Ultracorten H nicht beeinflusst wird.

VI. Literaturverzeichnis

1. ABRAHAM, R., E. BALKE, K. KIRSCH, S. LEONHÄUSER, K. LEYBOLD, K. A. SACK, H. J. STAUDINGER - : In HOPPE, SEILER, THIERFELDER, Bd. IV/I. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964.
2. ALPEN, H. MANDEL, RODWELL, SMITH: J. Pharmacol. 102 (1951) 150
3. ARIAS, I. M., M. FURMAN, D. F. TAPLEY und J. E. ROSS: Glucuronide formation and transport of various compounds by Gunn rat intestine in vitro. Nature Lond. 197, 1109 (1963 a)
4. ASHMORE, J., F. STRICKER, W. C. LOVE, G. KILSHEIMER: Endocrinol. 68, 599 (1961)
5. ARTZ, N. E., E. M. OSMAN: Biochemistry of Glucuronic acid, Acad. Press. Inc. New York 1950
6. AXELROD, J., INSCOE, J. K., SENOH, S. , and WITHOP, B. , Biochim. Biophys. Acta 27, 210 (1958)
7. AXELROD, J. (VI) The metabolism, storage and release of catecholamines, Recent Progr. Hormone Res. 21, 603
8. BALLARD, J. F., I. T. OLIVER : Ketohexokinase, isoenzymes of Glucokinase and glycogen synthesis from hexoses in neonatal rat liver. Biochem. J. 90, 261 (1964 a)
9. BAUMANN, E. : Ber. der deutsch. chem. Ges. 12, 1879 , 806
10. BAUMANN, E. , C. PREUSSE: Ber. d. dtsh. Chem. Ges. 9, (187) 54
11. BAUMGÄRTL, TH.: Klinische Darmbacteriologie. Thieme, Stuttgart 1954, S. 111 ff.
12. BECK, K., A. H. KÜHN: Z. Klin. MED., 155, /1959 547
13. BERLINER, D. L., DOUGHERTHY, TH. F. : Hepatic and extrahepatic regulation of corticosteroids. Pharmacol. REV. 13, 329 (1961)
14. BERNSTEIN u. Mc. GILVERY, J. biol. chem. 199, 745 (1952),
DE MEIO u. Mitarb. , J. biol. chem. 213, 439 , (1955),
SEGAL, J. Biol. Chem. 213, 161 (1955)

15. BILLING, B. , G.H.LÄTHE : Biochem. J. , 63, (1956) 6
16. BLOCH, K. : Die Biosynthese des Cholesterins (Nobel-Vortrag)
Angew. Chem. 77 , 944 (1965)
17. BLUMENBERG, F.W. , R.DOHRMANN : Arzneimittelforschung 10, 1960 , 109
18. BRAY , H.G. , B.E. RYMAN, W.V. THORPE : Biochem. J. 43 , (1948) 563
19. BRAY , H.G. , WHITE , W.V. THORPE : Biochem. J. 48 , (1951) 88
20. BREUER , H. in: D-Glukose und verwandte Verbindungen in Medizin
und Biologie, Enke Verlag Stuttgart-1966-: Bestimmungsmethoden
von D-Glukose und verwandten Kohlenhydraten, S. 658
21. BRODIE, B.B., J. Pharm. Pharmacol. 8 , 1 , (1956)
22. BRODIE , B.B. , J. AXELROD , P.A. SHORE u. S. UDENFRIEND: J. biol.
Chem. 208 , 741 (1952)
23. BROWN, A.K. , W.W. ZUELZER , , H.H. BURNETT, : J. clin. invest. 37,
332, (1958)
24. BROWN, A.K. : Fetal and neonatal development of Glucuronic - conjugat.
system, J. (Vortrag) . 31,
25. BROWN, A.K. and W.W. ZUELZER : Studies on the neonatal development
of the glucuronic Conjugat. System, J. Clin. Invest. 37 , 332-340
1958
26. COHEN, H. : J. Biol. Chem. 192 , (1951) 147
27. CORI , C.F. , G.T. CORI , K.W. BUCHWALD : Am. J. Physiol. 93 ,
273 (1930)
28. CORI , C.F. , A.M. WELSCH : J. Am. Med. Ass. 116 , 2590, (1941)
29. COUPLAND, R.E., : J. Endocrinol. 9 194 & 203 , 1953
30. DAUGHADAY , W.H. : Steroid protein interactions. Phys. Rev. 39 ,
885 , 6 1959)- The binding of steroid hormones by plasma proteins
in : A.B. EISENSTEIN, The adrenal cortex. Boston , Little, Brown
& Co 1967

31. DEICHMANN , W.B., M.DIERKER : J. Biol. Chem. 163,753 (1946)
32. DIPIETRO , D.I., C.SHARMA , and S. WEINHOUSE : Biochem. 1 , 455
1962
33. DOGSON , K.S., R.T. WILLIAMS : Biochem. 45 (1949) 381
34. DORFMANN , R. I. , : Neutral steroid hormon metabolites, Recent
Progr. Hormone Res. 9 , 5 , (1954)
35. DRUCKREY , H. , D. SCHMÄHL , H. BEUTNER , F. MUTH : Naturwiss. 47
605 , 1960
36. DUTTON , G.J. , I.D.E. STOREY , : Biochem. J. 57 , 275 , (1957)
37. DUTTON, G. J. , : Biochem. J. , 71 , 141 , (1959)
38. ELFVIN , I.G. : The development of the secretory granules in the
rat adrenal medulla. J. Ultrastruct. Res. 17 , 45 , (1967)
39. ENKLEWITZ , M. , and M. LASKER : J. Biol. Chem. Baltimore 110,
443 (1935)
40. FISCHER, E. , O.PILOTY , : Ber. dtsh. chem. Ges. 24 , 521 , 1890
- 40 a. s.u.
41. FELLENBERG , R. v. H. EPPENBERGER, , R. RICHTERICH u. H. AEBI:
Das glykolytische Enzymmuster von Leber, Niere, Skelettmuskel,
Herzmuskel und Großhirn bei Ratte und Maus. Biochem. Z. 336, 334
6 1962 / 63)
42. Gercken G. in : D- Glukose und verwandte Verbindungen in Medizin
und Biologie , Enke- Ver lag Stuttgart - 1966: Regulation des
Stoffwechsels der D - Glukose und glukoseabhängigen Kohlenhydrate
durch Adrenalin , S. 520 - 521
43. GLASER , L. D.H. BROWN : Proc. nat. acad. Sci. USA 41 , 253 1955
44. GLENN , E.M. , B.J. BOWMAN , K.B. BAYER u. C.E. MEYER :
Endocrinol. 68 , 386 (1961)
45. GRODSKI , G.M. , J.V. CARBONE , u. R. FRANSKA : Proc. Soc. Exper.
Biol. Med. 97 , 291 6 1958)
- 40 a. FISHMAN , W.H. , M. SMITH , D.B. THOMPSON , C.D. BONNER , S.C.
KASDON , F. HOMBURGER : J. clin. Invest. 30 , 685 , (1951)

46. GROEN, J, H.V.D. GELD, R.E.BOLINGER u. A.F.WILLEBRANDS:
Diabetes 7, 272 (1958)
47. HALAC, Jr. , E.u.S. FRANK , : Glukuronyltransferase and Glycogen
deficiency in liver of Gunn rats. Biochem. Biophys. Res. Commun.
2, 379 , (1960)
48. HALBERKAHN , J. , F.FRETWURST , : Arch.Inst.Biol. (S.Paulo)
11 , (1940), 149 , C.A. 36 (1952) 101
49. HARRISON , T.S. , CHAWLA, R.C. , WOJTAŁIK, R.S.: Steroidal in-
fluences on catecholamines. New.Engl. J. Med. 279 , 136 (1968)
50. HARTIALA , K.V.J. : Biochem . Pharmacol. 6 , 82 (1961)
51. HARTMANN , F. Therapiewoche 5 , (1955) 101
52. HAUSBERGER, F.X. : Endocrinol. 63 , 14 , (1958)
53. HENNING, H.V. , I.SMIFERT u. W. SEUBERT : Biochim. Biophys.
Acta 77 , 345 & 1963)
54. HERKEN , H. : Dtsch. Med. Wschr. 83 , 1732 , (1958)
55. HEYDE, W.: Arztl. Forschg. VII , 264 , 1953 , XII , 68 , 1958
56. HEYDE, W. u. H.WIELAND : Arztl. Forschg. XIV , 412, 1960
57. HEYDE W. in : D-Glukose und verwandte Verbindungen in Med. und
Biol. , Enke Verlag Stuttgart 1966 - : Die Bedeutung der D -
Glukose für Inaktivierung und Entgiftung , S. 622 - 635
58. HEYNS, K. u. C. KELCH : Z. Analyt. Chem. 139 , 339 (1953)
59. HOLLMANN , S. u. E. WILLE , Z. Phys. Chem. 290 (1952)
60. HOLLMANN , S. u. O. TOUSTER : Alterations in tissue levels of
uridine diphosphate glucose dehydrogenase, uridine diphosphate
glucuronic acid pyrophosphatase and glucuronyltransferase in-
duced substances influencing the production of ascorbic acid.
Biochim. Biophys. Acta 62 , 338 , (1962)

61. HICKMAN, J. , G. ASHWELL : J. Biol. Chem., Baltimore 234 , 758
(1959)
62. HSIA , D. Y. R.M. DOWBEN and S. RIABOW : Inhibitors of Glucuronyltransferase in the newborn. Ann. N.Y. Acad. Sci. 111 , 326
(1963 b)
63. HSIA, D.Y. , S. RIABOW , and R.M. DOWBEN : Inhibition of
Glucuronyltransferase by steroid hormones . Arch.Biochem.
103 , 181 (1963 a)
64. INSCOE, J.K. and J. AXELROD: Some factors facting Glucuronid
formation in vitro J. Pharm. Exper.Ther. 129 , 128 ,(1960)
65. ISSELBACHER,K.J. and J. AXELROD: Enzymatic formation of corti-
costeroid glucuronides . J. Amer. Chem. Soc. 77 , 1070 , 1955
66. ISSELBACHER , K.J. : Enzymatic mechanisms of hormone metabolism
II: mechanism of hormonal glucuronide formation. Recent Progr.
Hormone Res. 12 , 134 , (1956)
67. IZZO , J.L. u. ST.R. GLASSNER: Endocrinol. 68, 189 , 1961
68. JAFFE, M.: Ber. dtach. chem. Ges. 7 , 1874 , 1673
69. JAFFE,M., R.COHN, : Ber. deutsch. chem. Ges. 21 , 1888, 3461
70. JONES, B. : Glucuronyltransferase inhibition by steroids. J.
Pediat. 64 , 815 (1964)
71. KAHNT , F.W. , NEHER,R.: Über die adrenale Steroid Biosynthese
in vitro. I. Umwandlung endogener und exogener Vorstufen im
Nebennierenhomogenat des Rindes. Helv. Chim. Acta 48 , 1457
(1965)
72. KAMIL , J.A. , I.N. SMITH , R.T. WILLIAMS , Biochem. J. 32 (1952)
73. KAUFMANN , S. : Proc. nat. acad. Sci. 50 : 1085 -93 (1963)
74. KELLER , W. Analen 43 , 1842 , 108
75. KIPNIS , D.M. , E. HELMREICH u. C.F. CORI : J. Biol. Chem. 234
165 , (1959)

76. KOPKIN, I. J. , and AXELROD , J. : (1960) Arch. Biochem. Biophys. 89 , 148
77. KRISCH , K. und H. J. STAUDINGER : Biochem. Z. 331 , 195 (1959) : 334 , 312 (1961)
78. KÜLZ , E. , Pflügers Arch. Ges. Physiol. 28 , (1882) 506
79. KUNIN , T. M. , A. J. GLASKO , M. FINLAND , : J. Clin. Invest. 38 (1959) 1498
80. KRACHT , J. G. GRIMMER , E. HÜBNER , : Acta union internat. contre le cancer , 19 , 724 , (1963)
81. LABHARDT , A. : Klinik der inneren Sekretion , Springer- Verlag Berlin- Heidelberg - New York , 1971 , S. 768
82. LAIDLAW , u. Young , Biochem. J. 54, 142 , (1953)
83. LANG , S. , Arch. Exp. Path. Pharmacol. , 34 , (1894) 247
84. LAWROW , D. : Z. Physiol. Chem. 32 (1901) 111
85. LEUTHARDT , F. Physiol. Chem. , Walter De Gruyter & Co , Berlin 1961 , S. 304
86. LEVITT , M. SPECTOR , A. , A. SJOERDSMA , S. UDENFRIEND , : J. Pharm. Exp. Ther. 148: 1-8 (1965)
87. MARALDI , G. : Boll. Chim. farm. 42 , (1903) 81
88. MARCHI , S. U. BERTAZZONI and V. ZAMBOTTI: Effect of hydrocortisone on UDPG - Dehydrogenase . Enzymol. biol. clin. 5 , 168 (1965)
89. MARKOVITZ , A. , J. A. CIFFONELLI , A. DORFMAN : Fed. Proc. 17, 269 , (1958) : Biochim. Biophysica Acta Amsterdam 28 , 453 (1958)
90. MARKOVITZ , A. , J. A. DORFMAN , J. A. CIFONELLI : J. Biol. Chem. Baltimore 234 , 2343 , (1959)
91. MAROGG , J. u. T. WEGMANN : Dtsch. med. Wschr. 84 , 1526 (1959)

92. MC KINNEY, G.R. , J. Pharmacol. 96 (1949) 188
93. MEHRING , E.v. , MUSCULUS , Ber. dtsh. chem. Ges. 8 , (1875)
94. MIGEON , C.J. , SANDBERG, A.A. , DECKER , H.A. , SMITH , D.F. ,
PAUL , A. C. SAMUELS, T. : Metabolism of 4-C¹⁴ - corticosterone
in man : body distribution and rates of conjugation. J.Clin.
Endocrin. 16 , 1137 (1956)
95. METELLO , N. : Ref. Ber. Physiol. 152 (1952) 345
96. MITOMA , C., H.S. POSNER , H.C. REITZ , S. UDENFRIEND :
Arch. Biochem. 61 , 431 , (1956)
97. MOPPERT , J. : Zur Ultrastruktur der phäochromen Zellen im
Nebennierenmark der Ratte. Z. Zellforschg. 74 , 32 , (1966 a)
98. MOSBACH , E.H. , C.G. KING : J. Biol. Chem. 185 , (1950) 491
99. MUELLER , G.C. , J.A. MILLER , : J. Biol. Chem. 180 , 1125 ,
(1949)
100. NAGATSU , T. , M. LEVITT , S. UDENFRIEND : J. Biol. Chem. 239
2910 , - 17 (1964)
101. NIEMEYER , H. , L. CLARK TURRI , E. GARCES, F.E. VERGARA:
Biochem. Biophys. Acta 62 , 411 (1962)
102. PINCUS , G. : The biosynthesis of adrenal steroids. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 61 , 283 (1955)
103. NIEMEYER , H. , N. PEREZ , E. GARCES , F.E. VERGARA : Biochim.
Biophys. 98 , 77 , (1962)
104. POGELL , B.M. , L.F. LELoir : Nucleotide activation of liver
microsomal glucuronidation : J. Biol. Chem. 236 , 293 , (1961)
105. POSTERNAK , : J. Biol. Chem. 180 , 1269 , 1279 , 1285 , (1949)
106. PRICE , J.M. , E.C. MILLER , J.A. MILLER : J. Biol. Chem. 173 ,
345 , (1948)

107. PRYDE , J. R.T. WILLIAMS , : Biochem. J. 27 , (1933) , 1197
108. PULASKI , E.J. , J.F. CONELL jr. : Bull. U.S. Army med. Dept. 9 , (1949) 265
109. RALL , T.W. , E.W. SUTHERLAND , J. BERTHET , :J. Biol. Chem. 224 , 463 , (1957)
110. RALL , T. W.,E. W. SUTHERLAND , W.D. WOSILAIT : J. Biol. Chem. 218 , 483 , (1956)
- 110 a. s.u.
111. ROBINSON ,D., R.T. WILLIAMS : Biochem. J. 62 , (1956) 23
112. ROTH , B. E. KLIMKOVA - DEUTSCHOVA : Arb. Med. 2 , 49 , (1963)
113. SALAS , M,E. VINUELA , A. SOLS : J. Biol. Chem. 238 , 3535 (1963)
114. SAMMONS , H. C. R.T. WILLIAMS : Biochem. J. 35 , (1941) 1175
115. SAMMONS , H.C. , J. SHELWELL , R.T. WILLIAMS : Biochem. J. 35 (1941) 557
116. SAMUELS , L.T. : Metabolism of steroid hormones . In : D.M. GREENBERG , Metabolis pathways , Vol. 1 , NEW YORK , : Academic Press 1960
117. SANDBERG , A.A. , SLAUNWHITE , W.R. jr. : Transcortin: A cortico-steroid binding protein of plasma . V. in vitro inhibition of cortisol metabolism. J. Clin. Invest. 42 , 51 , (1963)
118. SCHMIDT , F.H. , : In : Fortschritte der Diabetes - Forschung. Thieme Stuttgart 1963 , S. 76
119. SCHRÖTER , W. u. U. EGGELING : Zur enzymatischen Regulation der Glukuronidsynthese in der Leber von neugeborenen Ratten. Klin. Wschr. 43 , 829 , (1965 a)
120. SCHREIER , K. u. U. PORATH :Monatsschrift für Kinderheilkunde , 113 , 4 , 304 - 308 (1965)
- 110 a. RATHISH , H.D. , J.G.M. BULLOWA : Arch. Biochem. 2 , 381 ,(1943)

121. SCHRIEFFERS , H. : im : D- Glukose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie , Enke- Verlag Stuttgart , 1966 - : Der Einfluß von Steroidhormonen und Thyroxin auf den Kohlenhydrat stoffwechsel . S. 534
122. SMITH , E.E. B. , G.T. MILLS : Biochem. Biophys. Acta 13 , (1954), 386
123. SCHMIEDEBERG , O. H. MEYER : Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 3 , (1979) 422
124. SMITH , I.N. : Biol. Rev. 30 , (1955) 455
125. SMITH , I.N. , R.T. WILLIAMS : Biochem. J. 44 (1949) 242
126. SHARMA , C. , R. MANJESHWAR , S. WEINHOUSE : J. Biol. Chem. 238 , (1963) , 3840
127. SHRAGO , E. , A.H. LARDY , R.C. NORDLIE , D.O. FOSTER : J. Biol. Chem. 238 , (1963) 3188
128. SNAPPER , J. A. SALTZMANN : Americ. J. Med. 2 (1947) 327 ; Arch. Biochem. 24 , (1949) 1
129. SOMOGYI , M. : J. Biol. Chem. 195 , : 19 , (1952)
130. SPECTOR , S. , A. SJÖRDSMA , D.ZALTZMAN , NIRENBERG , M. LEVITT , S. UDENFRIEND: Science 139 , : 1299 / 1301 (1963)
131. STAIB , W. : Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 318 , (1960) 163
132. STAUDINGER , H.J. , V. ULLRICH : Z. Naturf. 19 b , 409 , (1964)
133. STEVENSON , I. H. , D. GREENWOOD , J. Mc EVEN : Hepatic UDP - Glucuronyltransferase un Gunn and Wistar rats - In vitro activation by diethylnitrosamine . Biochem. Biophys. Res. Commun. 32 , 866 , (1968)
134. STEVENSON , I.H. , G. J. DUTTON : Mechanism of glucuronide syntheses in skin . Biochem. J. 77 , 19 P (1960)

135. STAUDINGER , H. J. : Biosynthese der Steroidhormone in :
Hormone und ihre Wirkungsweise - Berlin- GöttingenHeidelberg,
Springer - Verlag
136. STROMINGER , J. L. H. M. KALCKAR , J AXELROD , E.S. MAXWELL :
J. Americ. Chem. Soc. 76 , (1954) 6411
137. SÜDHOF , H. , Dtsch. Arch. Clin. Med. 201 , 89 , (1954)
138. SUTHERLAND , E. W. , ØYE , I., BUTCHER, R.W. : The action of
epinephrine and the role of the adenyl cyclase system in hormone
action. Recent Progr. Hormone Res. 21 , 623 , 624 , (1965)
139. SUTHERLAND , E. W. , C.F. CORI , : J. Biol. Chem. 188 , 531 ,
(1951)
140. SZEINBERG , A. P.A. MARKS : J. Clin. Invest. 40 , 914 , (1961)
141. TALLERFANT , E. : Nature (London) 50(1956) 1329
142. TARNOWSKI , W. : Habilitationsschrift Med. Fakultät Hamburg 1966
143. TAUROG , A , F.N. BRIGGS , J.L. CHAIKOFF : J. Biol. Chem.
194 , 6(1952) , 655
144. TAEGUE , BROWN : J. Biol. Chem. 189 , (1951) , 343
145. THIERFELDER , H. C.P. SHERVIN : Ber. dtsh. Chem.Ges.47 (1914)
2630
146. TOMKINS , G.M. , : J. Biol. Chem. 225 , 13 , (1957)
147. TOUSTER , O. u. Mitarb. : Biochim. Biophysica acta , Amsterdam,
25 , 196 , (1957)
148. VINUELA , E. M . SALAS ; A. SOLS : J. Biol. Chem. 238 , PC 1175
(1963)
149. WALKER , D. G. : Biochim. Biophys. Acta 77 , 209 , (1963)
150. WALKER , D. G. , S. RAO : Biochem. J. 88 , 17 P (1963)
151. WATERS, W.J. , R. DUNHAM, W.R. BOWEN : Inhibition of Bilirubin-
conjugation in vitro . Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99 , 175
(1958)

152. WURTMANN , R. J. : Catecholamines . New England. J. Med. 273 , 637 , 693 , 746 ,(1965)
153. WYNDER ,E.L. D.HOFFMANN : Cancer 12 , 1079 (1959) : 14 , 1306 (1961)
154. YATES, F. E.,URQUART ; J. : Control of plasma concentrations of adrenocortical hormones . Physiol. Rev. 42 , 355 (1962)

L e b e n s l a u f

Am 29. April 1941 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hermann Schmitz und seiner Ehefrau Hanna , geborene Wiebus , in Mülheim an der Ruhr geboren.

1948 erfolgte meine Einschulung in die evangelische Volksschule an der Bruchstr. in Mülheim a.d. Ruhr.

Nach vierjähriger Volksschulzeit wechselte ich auf das Naturwissenschaftlich-Neusprachliche Gymnasium in Mülheim, wo ich 1961 das Abitur ablegte.

Im selben Jahr noch begann ich das Studium der Medizin an der Universität Heidelberg.

Dort bestand ich im Januar 1968 das medizinische Staatsexamen. Vom 1. Februar 1968 bis zum 31. Juli 1968 arbeitete ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Westerstede. Am 15. August desselben Jahres wurde meine Ausbildung als Medizinalassistent auf der inneren Abteilung der Waldklinik in Hösel fortgesetzt.

Seit Mai 1969 bin ich im Krankenhaus Maria Hilf , Stadtlohn tätig, zunächst noch als Medizinalassistent auf der gynäkologischen Abteilung , später , nach Erhalt meiner ärztlichen Approbation im Januar 1970 , als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
